

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. D. Klaus

UNTERSUCHUNGEN VON TRIGLYCERIDEN,
FREIEM GLYCERIN UND VERESTERTEN FETTSÄUREN
IM PLASMA UNTERSCHIEDLICH BEHANDELTER
DIABETIKER

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

JOCHEN HEYN
aus Marburg/Lahn

Marburg 1974

Druck: Görlich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. D. Klaus

UNTERSUCHUNGEN VON TRIGLYCERIDEN,
FREIEM GLYCERIN UND VERESTERTEN FETTSÄUREN
IM PLASMA UNTERSCHIEDLICH BEHANDELTER
DIABETIKER

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

JOCHEN HEYN
aus Marburg/Lahn

Marburg 1974

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am: 21. 12. 1974
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik
Correferent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
G. Meyer-Bertenrath

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung und Fragestellung	1
B Theoretische Vorbemerkungen	2
a) Lipolyse	2
b) Lipogenese	3
c) Hyperglykämie	4
C Methodik	6
I Versuchsbedingungen	6
a) Probanden	6
b) Urinprobe	6
c) Plasmagewinnung	7
II Urinzuckerbestimmung und Plasmaverarbeitung	7
1) Urinzuckerbestimmung	7
a) Glucoseteststreifen	7
b) Polarimetrie	8
2) freies Glycerin	9
3) Triglyceride	12
4) veresterte Fettsäuren	13
D Statistik	16
a) Signifikanz	16
b) Korrelation	16
c) Regression	17
E Ergebnisse	18
1. Teil: Tabellen	18
2. Teil: graphische Darstellungen	20
F Diskussion	31
G Zusammenfassung	50
H Literaturverzeichnis	51

A Einleitung und Fragestellung

Der Diabetes mellitus ist eine erbliche Stoffwechselkrankheit. Die Störung des Stoffwechsels ist Folge eines relativen oder absoluten Insulinmangels. Der Erbmodus der Zuckerkrankheit ist zwar noch umstritten, doch wird heute in erster Linie ein multifaktorielles genetisches System diskutiert. Im Gegensatz zum Diabetes Jugendlicher sind für den Ausbruch des Altersdiabetes die exogenen im Vergleich zu den endogenen Faktoren von größerer Bedeutung. Kalorische Überernährung und unzureichende körperliche Bewegung, um nur zwei Faktoren zu nennen, sind besonders hervorzuheben. (62,99)

Der weitaus größte Prozentsatz der Diabetiker stirbt heute an den Folgen cardio-vasculärer Erkrankungen, am Koronartod allein über 50%. Die wichtigsten Risikofaktoren sind neben der Kohlenhydratstoffwechselstörung, Hypertonie, Adipositas, Nicotinabusus, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie. Plasmalipide sind somit wichtige Indikatoren für die Arteriosklerosegefährdung eines Patienten. (1,2,21,23,58,65,66,67,73,76,77,96,115, 121,138,139,140)

1970 teilte eine Gruppe amerikanischer Kliniker mit, daß mit Tolbutamid behandelte Diabetiker eine höhere Sterblichkeitsziffer an Herztodesfällen aufwiesen als solche, die allein mit Diät oder Insulin therapiert wurden. Diese Veröffentlichung blieb allerdings nicht unwidersprochen. (22,57,87,98,103,111,136)

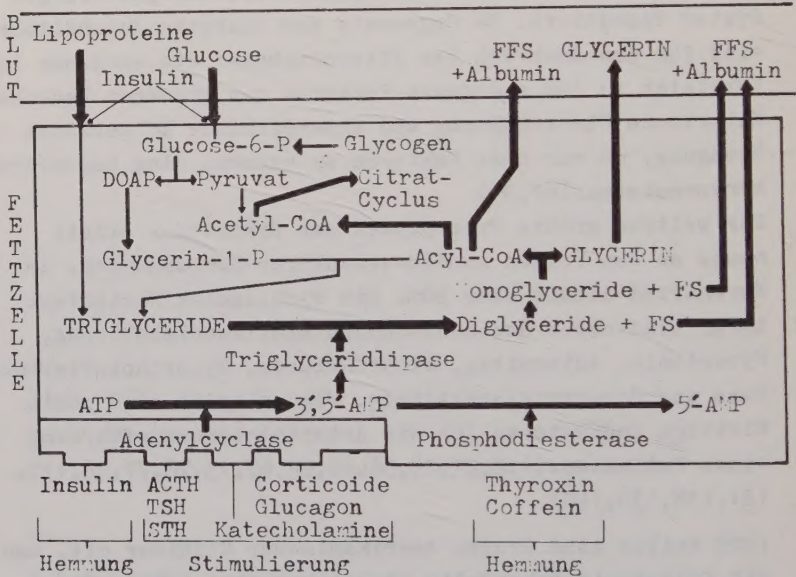
Aufgabe dieser Arbeit sollte es sein, bei unausgesuchten Diabetikern mit unterschiedlicher Behandlungsweise, mögliche Abweichungen bei folgenden Metaboliten des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels festzustellen: Blutzucker, Harnzucker, freies Glycerin, Triglyceride, und veresterte Fettsäuren. Außerdem sollte die Aussagewertigkeit der Bestimmungsmethode für veresterte Fettsäuren mit Hilfe einer korrelativen Untersuchung geklärt werden.

Beim gleichen Patientenkollektiv wurden von M. Kirstein (74) Cholesterin, Phosphatide und freie Fettsäuren bestimmt.

B Theoretische Vorbemerkungen

In dem folgenden Abschnitt sollen kurz die wichtigsten Wechselbeziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel unter Insulinmangel besprochen werden.

a) LIPOLYSE :



Ein Abfall der Insulinkonzentration im Blut führt zu einer Permeabilitätsminderung der Fettzellmembran. Es erreichen weniger Glucosemoleküle das spezifische Transport-System in der Zellwand. Die Aktivität dieses Glucose-Carriers wird ebenfalls vom Insulin beeinflusst, doch spielen auch die Konzentrationen der Na^+ - und K^+ -Ionen im Außenmedium eine gewisse Rolle. Folge des verminderten Glucoseeinstroms in die Fettzelle ist eine Verarmung an Glycerin-1-P, dem Reaktionspartner der aktivierten Fettsäuren. Da die Fettzelle keine Glycerokinase besitzt, wird auch das bei der Lipolyse anfallende Glycerin nicht zu Glycerin-1-P phosphoryliert. Die Lipogenese kommt praktisch zum Stillstand. Da infolge des Insulinmangels auch die Bildung der Lipoproteinlipase eingeschränkt ist, werden weniger Triglyceride aus den Lipoproteinen des Blutes aufgenommen. Die 'VLDL-Triglyceride' stammen einerseits exogen aus der

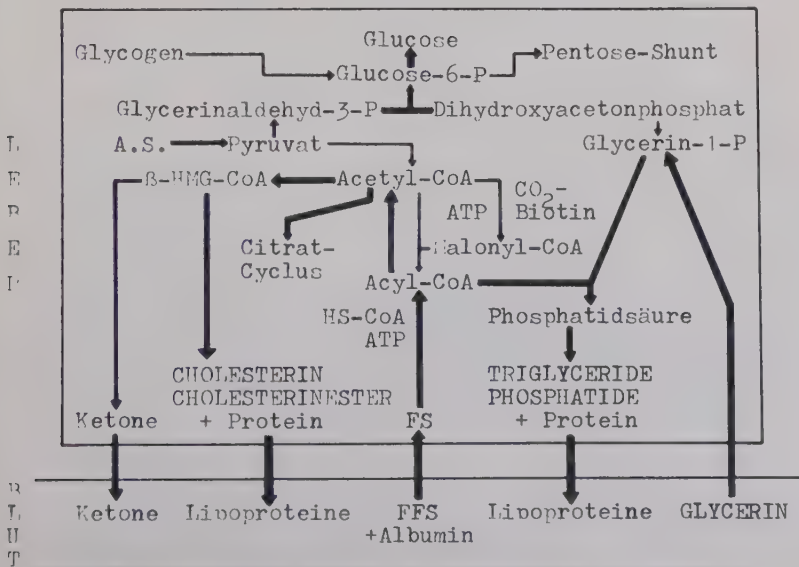
Nahrung (Chylomikronen), andererseits endogen aus der Lipogenese in der Leber (β -Lipoproteine).

Durch Enthemmung der Adenylcyclase, eine in der Zellmembran sitzende hormonsensitive Lipase, werden die lipolytischen Hormone aktiv. (s. Abb.)

Die vermehrte Bildung von 3',5'-AMP aus ATP führt zu einer Konzentrationszunahme der aktiven Triglyceridlipase. Die energiereichen Speichertriglyceride des Fettgewebes werden von dieser und weiteren Lipasen unter FS-Freisetzung bis zum Acyl-CoA und Glycerin abgebaut. Nur ein kleiner Teil der Fettsäuren kann aus den bereits oben genannten Gründen reverestert werden. Der weitaus größte Teil der wasserunlöslichen Fettsäuren wird mit einem Carrier-Mechanismus aus der Zelle heraustransportiert. Hier werden die sog. FFS als Anionen im Blut an Albumin gebunden. Glycerin hingegen löst sich im Zytoplasma, passiert unbehindert die Membran und gelangt ins Blut.

Die FFS und Glycerin werden zur Leber transportiert und hier als wichtige Ausgangssubstanzen für die Lipogenese aufgenommen.

b) LIPOGENESE (und KETOGENESE) :



In der Leber werden die FFS zu Acyl-CoA reaktiviert, zum Teil aber auch zu Acetyl-CoA abgebaut. Die langkettigen FS des Acyl-CoA-Pools stammen außerdem aus den Nahrungs-Triglyceriden, die mit den Chylomikronen unter Umgehung der Leber mit dem Lymphstrom in den Blutkreislauf gelangen, während die eher mittelkettigen FS der Nahrung der Leber direkt über die Pfortader zugeführt werden. FS aus dem Glucoseabbau in der Leber spielen mengenmäßig keine Rolle, weil bei Insulinmangel die Gluconeogenese überwiegt.

Da die Leber Glycerin in begrenztem Umfang mit Hilfe von Glycerokinase zu Glycerin-1-P phosphorylieren kann, werden jetzt verstärkt sog. endogene Triglyceride und auch Phosphatide gebildet. Sie werden an in der Leber synthetisierte Proteine gekoppelt und erscheinen zusammen mit dem freien Cholesterin und den Cholesterinestern als Lipoproteine im Blut.

Wird die Kapazität der Leber zur Glycerin-1-P- oder Protein-Synthese überschritten, stauen sich Acyl-CoA's in der Leber an. In der Fettsäurespirale werden sie zu Acetyl-CoA's abgebaut. Eine Resynthese zu Fettsäuren ist erschwert, weil die langkettigen Acyl-CoA's in der 'Fettleber' Zuckerkranke bei Überschuß starke Inhibitoren der Acetyl-CoA-Carboxylase sind.

Ein Teil der Acetyl-CoA's reagiert mit der beim Diabetes in geringerer Menge vorliegenden Oxalsäure. Über Citrat erfolgt die Verbrennung zu CO_2 und H_2O unter Energiegewinnung. Bei Überflutung des Krebs-Cyclus wird Acetyl-CoA über β -HMG-CoA zu C_4 -Ketonsäuren und Cholesterin bzw. Cholesterinester abgebaut. Zur Cholesterin- aber auch zur Fettsäuresynthese wird NADPH aus dem Pentose-Shunt benötigt.

Die Ketone, die noch 60-70% der Energie der Fettsäuren besitzen, werden als wasserlösliche Energieträger im Blut zu energieverbrauchenden Geweben besonders aber zur Muskulatur befördert. Hier werden sie dann im Zitronensäure-Cyclus unter Energiegewinnung verbrannt.

c) HYPERGLYKÄMIE

Die erhöhte Rate an Ketonkörpern führt zusammen mit der erhöhten FFS-Konzentration im Blut zu einer Glucosever-

wertungsstörung in der Muskelzelle. Daraus folgt eine Hyperglycämie, die durch weitere Stoffwechselentgleisungen mit verursacht wird. So führt der Insulinmangel in der Leber zur Gluconeogenese, weil die Glucose-6-Phosphatase-Hemmung wegfällt. Auch der gesteigerte Proteinabbau in der Leber führt über Oxalacetat und die anaerobe Glycolyse zur Glucosebildung, genauso wie der Wegfall der Stimulierung zur Glycogensynthese durch die Glycogensynthetase. Glucoseaufnahme und Utilisation sind in der Leber ebenfalls vermindert.

Die Folge der Hyperglykämie ist eine zunehmende Erschöpfung der B-Zellen des Pankreas und damit eine immer geringer werdende Insulinkonzentration im Blut.

Folgende Übersichtsarbeiten dienten als Unterlage für die obige Darstellung: 24,25,30,33,61,68,89,105,112,116,122, 129 und 137.

In den Abbildungen sind für diese Arbeit besonders interessierende Lipidparameter durch Großschrift hervorgehoben.

Abkürzungen:	ACTH	: Adrenocorticotropes Hormon
	AMP	: Adenosinmonophosphat
	ATP	: Adenosintriphosphat
	CoA	: Coenzym A
	DOAP	: Dihydroxyacetonphosphat
	FS	: Fettsäuren
	FSS	: freie Fettsäuren
	β -HMG-CoA	: β -Hydroxy- β -Methyl-Glutaryl-Coenzym A
	NADPH ₂	: reduziertes Niacinamidadenin- dinucleotidphosphat
	STH	: Somatotropes Hormon
	TSH	: Thyreoideastimulierendes Hormon
	VLDL	: Very low density lipoproteins

C Methodik

I) Versuchsbedingungen

a) Probanden

Die Blutproben von 198 nicht extra ausgesuchten Diabetikern verschiedenen Alters und Geschlechts wurden untersucht. Diese Patienten kamen regelmäßig in individuell unterschiedlichen Zeiträumen zur Kontrolle in die Diabetes-Ambulanz der Medizinischen Poliklinik Marburg.

Die 38 Probanden der Kontrollgruppe waren ebenfalls Patienten der Poliklinik. Bei ihnen wurde mit Hilfe eines i.v. Tolbutamid-Testes eine diabetische Stoffwechsellage ausgeschlossen.

Die Ergebnisse der Urin- und Blutprobenbestimmungen wurden getrennt nach Medikationsgruppen ausgewertet. Es ergaben sich folgende Kollektive:

- I) Kontrollpersonen (n=38)
- II) Diabetiker nur mit Diät (n=15)
- III) Diabetiker mit Diät und Insulin (n=31)
- IV) Diabetiker mit Diät, Insulin und entweder Biguaniden (n=8) oder Glibenclamid und Biguaniden (n=4) oder Tolbutamid (n=1)
- V) Diabetiker mit Diät und Tolbutamid (n=26) oder Glycodiazin (n=2)
- VI) Diabetiker mit Diät, Tolbutamid und Biguaniden (n=5)
- VII) Diabetiker mit Diät und Carbutamid (n=20)
- VIII) Diabetiker mit Diät, Carbutamid und Biguaniden (n=10)
- IX) Diabetiker mit Diät und Glibenclamid (n=8)
- X) Diabetiker mit Diät, Glibenclamid und Biguaniden (n=61)

b) Urinprobe

Am Tag und in der Nacht vor der Blutzuckerkontrolle in der Poliklinik sammelten die Diabetiker über 24 Stunden zu Hause den Urin. Sie bestimmten die Gesamtmenge und brachten eine Probe mit in die Klinik zur Harnzuckerbestimmung.

c) Plasmagewinnung

Die Patienten kamen morgens nüchtern in die Ambulanz. Zunächst wurden 20 Minuten lang körperliche Ruhe eingehalten, dann wurden mit einer Einmal-Blutentnahme-Kanüle aus der leicht gestauten Cubitalvene ca. 20 ml Blut in einem heparinisierten Zentrifugenröhrchen aufgefangen und anschließend bei 4×10^3 U/min zehn Minuten lang zentrifugiert. Das sehr vorsichtig abgossene Plasma wurde auf vier Glasröhrchen verteilt, mit Gummistopfen verschlossen und bei -20°C bis -30°C eingefroren. Die Aufarbeitung der Seren erfolgte dann in den nächsten Tagen bis vier Wochen, wobei einmal aufgetautes Material gleich verarbeitet und der Rest verworfen wurde.

II) Urinzuckerbestimmung und Plasmaverarbeitung

1) Urinzuckerbestimmung

a) Glucoseteststreifen

Zunächst wurde die Urinprobe mit einem Glucoseteststreifen auf Urinzucker geprüft.

Prinzip:

Die mit Glucoseoxydase und Peroxydase imprägnierten Teststreifen führen in Gegenwart von Glucose und Wasser durch Oxydation zu Gluconsäure und H_2O_2 . Wasserstoffsuperoxyd oxydiert in Gegenwart von Peroxydase einen Wasserstoffdonator AH_2 zu einem Farbstoff A. Die Menge des gebildeten Farbstoffes ist ein Maß für die Glucosekonzentration im Harn.

Durchführung:

Der Teststreifen wird maximal eine Sekunde in den Harn getaucht, überschüssiger Harn abgestreift und die Reaktionszone nach 30 Sekunden, bei positivem Befund besser nach 60 Sekunden, mit der Farbskala auf dem Flaschenetikett verglichen und so der Urinzuckergehalt abgeschätzt.

Kritik:

Durch Einnahme größerer Mengen Vitamin C können

falschnegativ und durch hypochlorid- und peroxydhaltige Reinigungsmittel für Urin-Sammelgefäße falschpositive Ergebnisse entstehen.

b) Polarimetrie

Bei eindeutig positiven Befunden im Glucosestreifentest wurde die Uringlucosemenge quantitativ mit dem Polarimeter bestimmt.

Prinzip:

Die Glucose besitzt ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und ist somit in der Lage, die Schwingungsebene des linear polarisierten Lichtes im Polarimeter zu drehen. Der Drehwinkel (α), der bei Durchblick durch das Polarimeter nach rechts gedrehten Schwingungsebene, ist der Länge der durchsetzten Lösungsschicht (l) und der Konzentration der optisch aktiven Substanz (q) proportional. $\alpha = l \times q$

Die Konzentration der optisch aktiven Substanz in einer Lösung wird in Prozent angegeben und ergibt sich bei Eichung des Gerätes auf eine konstante Länge der Lösungsschicht direkt aus dem gemessenen Drehwinkel.

Durchführung:

Eiweißhaltigen Harn enteiweißt man mit 30%-iger Essigsäure, filtriert und füllt auf das alte Volumen auf. Der Harn wird mit 1-2 g Bleiacetat pro 10 ml Urin geschüttelt und durch einen doppelten Papierfilter abfiltriert. Man füllt den Harn jetzt in ein geeichtes Polarisationsrohr und stellt die Gesichtsfelder im Polarimeter auf gleiche Helligkeit ein. Mit Hilfe eines Nonius liest man den Glucosegehalt auf der Skala in Prozent ab.

Berechnung:

Die in 24 Stunden mit dem Urin ausgeschiedene Glucosemenge berechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{Harnzucker (g/24h)} = \frac{\text{Urinmenge (ml/24h)} \times \text{Prozent}}{100}$$

Kritik:

Die Methode ist nicht spezifisch für Glucose.

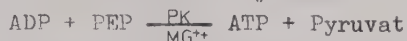
2) freies Glycerin

Die Glycerinbestimmung wurde nach der enzymatischen Methode von M. Eggstein und F. H. Kreutz (28,29), modifiziert von F. H. Schmidt und K. von Dahl (123), durchgeführt. Die Reagentien und ein Teil der Arbeitsvorschrift befinden sich in der Biochemica-Test-Combination "Glycerin und Neutralfett" der Fa. Boehringer (Mannheim).

Prinzip:

Zunächst wird das Plasma enteiweißt und neutralisiert und anschließend das freie Glycerin in einem zusammengesetzten optischen Test mittels Glycerokinase bestimmt.

Es laufen folgende Reaktionen ab:



Glycerin wird in einer durch Glycerokinase (GK) katalysierten Reaktion durch ATP zu Glycerin-1-P phosphoryliert. Das dabei anfallende ADP wird in einer Hilfsreaktion mittels Pyruvatkinase (PK) wieder in ATP überführt. Das aus Phosphoenolpyruvat (PEP) entstehende Pyruvat wird in der eigentlichen photometrischen Indikatorreaktion durch NADH mittels Lactatdehydrogenase zu Lactat hydriert. NADH wird durch Oxydation zu NAD in äquivalenter Menge zum umgesetzten Glycerin verbraucht. NADH wird bei 366nm adsorbiert und ist somit leicht zu bestimmen.

Reagentien:

Zur Enteiweißung : 0,6 N Perchlorsäure

Zur Neutralisation : Phenolphthalein

0,5 N äthanolische KOH

Zur FGL-Bestimmung : folgende Arbeitslösungen

I : 0,1 M Triäthanolaminpuffer
(pH=7,6)

4 mM MgSO_4

II : 6 ml NADH; 33 mM ATP;
11 mM PEP

III: 2 mg LDH/ml; 1 mg PK/ml

IV : 2 mg GK/ml

Durchführung der Bestimmung:

1 ml Plasma wird mit 1 ml 0,6 N Perchlorsäure enteiweißt und zentrifugiert. 1 ml des abgegossenen Überstandes anschließend nach Zugabe von 0,01 ml Phenolphthalein als Indikator mit 0,5 N Kalilauge neutralisiert. Kaliumperchlorat wird abzentrifugiert und 0,5 ml des Überstandes in eine 1 cm dicke Küvette pipettiert. Hinzu kommen folgende Volumina der Arbeitslösungen: 2,5 ml von I, 0,1 ml von II und 0,02 ml von III. Nach Mischung mit einem Plastikspatel läßt man die Küvette 10 min bei Raumtemperatur stehen und mißt dann mit dem Photometer bei 366 nm die Extinktion E_{U1} und E_{L1} . Durch Zugabe von 0,02 ml der Arbeitslösung IV wird jetzt die entscheidende Enzymreaktion in Gang gesetzt. Ca. 10 min später, wenn die Reaktion zum Stillstand gekommen ist, wird E_{U2} und E_{L2} abgelesen.

Die Berechnung des freien Glycerins erfolgt nach folgender Gleichung:

$$c = \Delta E_{\text{korr.}} \times \frac{MG}{\epsilon \times d \times 10} \times \frac{V}{v} \times F_{\text{ges.}} \left[\frac{g \text{ cm}^3 \text{ Mol ml}}{\text{Mol cm}^2 \text{ cm ml ml}} \right]$$

$$\Delta E_{\text{korr.}} = (E_{U1} - E_{U2}) - (E_{L1} - E_{L2})$$

E_{U1} = Extinktion des Überstandes vor Zugabe von Glycerokinase

E_{U2} = Extinktion des Überstandes nach Stillstand der Reaktion

E_{L1} = Extinktion des mitgeführten Leerwertes vor Reaktionsbeginn

E_{L2} = Leerwertextinktion nach Reaktionsstillstand

MG = Molekulargewicht (für Glycerin: 92,1 g/Mol)

ϵ = Extinktionskoeffizient von NADH (bei 366 nm: $3,3 \times 10^6 \text{ cm}^2/\text{Mol}$)

d = Schichtdicke der Küvette (hier: 1 cm)

V = Küvettenvolumina-Summe (hier: $3,14 \text{ cm}^3$)

v = Menge des "Küvetten-Überstandes" (hier: 0,5 ml)

$F_{\text{ges.}}$ = Faktor, der die durch Enteiweißung und Neutralisation eingetretene Verdünnung berücksichtigt. (s.S.11)

$$F_{\text{ges.}} = F_1 \times F_2$$

F_1 = durch die Enteiweißung eingetretene Verdünnung

F_2 = durch die Neutralisation eingetretene Verdünnung

$$F_1 = \frac{(\text{Perchlorsäure ml} + \text{Serum ml})}{\text{Serum ml}} = \frac{(1+1)\text{ml}}{1\text{ml}} = 2$$

$$F_2 = \frac{(\text{Überstand ml} + \text{Indikator ml} + \text{Kalilauge ml})}{\text{Überstand ml}} \\ = \frac{(0,5 \text{ ml} + 0,01 \text{ ml} + X \text{ ml})}{0,5 \text{ ml}}$$

Setzt man neben den konstanten Werten die beiden variablen Größen ΔE_{korre} und die bei der Neutralisation verbrauchte Menge Kalilauge in die Formel ein, so erhält man den Wert des freien Glycerins in mg/100ml.

Kritik:

Um Aktivitätsverluste der Enzympräparate zu vermeiden, die besonders bei höheren Temperaturen auftreten, müssen die Enzym-Suspensionen bzw. -Lösungen im Kühlschrank bei ca. 4°C aufgehoben werden. Wegen der teils sehr geringen Reaktionsmengen ist auf peinliche Genauigkeit beim Pipettieren zu achten, hier sind die Mikropipetten (Typ Harburg) zu empfehlen. Es dürfen nur frische bzw. gerade eben aufgetaute und hämolysefreie Seren benutzt werden. Spülmittelreste an den Glasgefäßen sind vor dem Trocknen mit Aqua dest. zu entfernen. Vor jeder photometrischen Messung müssen die Außenflächen der Küvette mit einem weichen Tuch abgewischt werden, um Extinktionsänderungen durch Fingerabdrücke zu vermeiden. Fehler durch verunreinigte Reagentien, wie z.B. glycerinhaltige Kalilauge, werden durch einen mitgeführten Reagentienleerwert erkannt und rechnerisch eliminiert.

Ein nicht zu vermeidender Fehler kann bei der Bestimmung des freien Glycerins auch durch erhöhte Glucosekonzentrationen hervorgerufen werden.

3) Triglyceride

Die Bestimmung der Triglyceride erfolgt ebenfalls nach der von M. Eggstein und F. H. Kreutz (28) entwickelten enzymatischen Methode. Auch hier wird die bereits erwähnte Reagentienpackung der Firma Boehringer verwendet. (s.a. S.9)

Prinzip:

Zunächst wird das Plasma verseift und als Hydrolyseprodukt entsteht unverändertes Glycerin, das dann, wie bei der Bestimmung des freien Glycerins ausführlich besprochen, enzymatisch umgesetzt wird.

Reagentien:

Zur Verseifung: 0,5 N äthanolische Kalilauge
0,15 M Magnesiumsulfat-Lösung

Zur TGL-Bestimmung siehe FGL-Bestimmung.

Durchführung:

In ein Zentrifugenglas gibt man 0,2 ml Serum und 0,5 ml 0,5 N äthanolische Kalilauge. Das Röhrchen wird mit Parafilm verschlossen und 30 min bei 70°C im Wasserbad stehen gelassen. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur setzt man 1 ml Magnesiumsulfat-Lösung zu und zentrifugiert das ausfallende Mg-Salz ab. 0,5 ml des Überstandes werden wie bei der Bestimmung des freien Glycerins in die Enzymreaktion eingesetzt. (s.o.)

Berechnung:

Zur Berechnung der Triglyceride wird der Wert für das freie Glycerin von dem Wert für das Gesamt-Glycerin abgezogen und anschließend mit der Konstanten 9,61 multipliziert.

Formel: $\text{mg Gesamt-Glycerin}/100\text{ml} - \text{mg freies Glycerin}/100\text{ml} \times 9,61 = \text{mg Neutralfett}/100\text{ml}$

Kritik:

Da die Triglyceride über das Glycerin bestimmt werden, ist eine Abtrennung der Phosphatide und anderer Substanzen nicht erforderlich. Um aber unverändertes Glycerin zu erhalten, muß man das Plasma

mit einem Überschuß äthanolischer Kalilauge eindampfen. Die mitverseiften Cholesterinester und Glycerophosphate und ihre Umwandlungsprodukte reagieren bei der enzymatischen Glycerinbestimmung nicht mit.

Im übrigen gilt für die Triglycerid-Bestimmung auch weitgehend das bereits in der Kritik zur Bestimmung des freien Glycerins Gesagte.

Der Glucose-Störfaktor spielt hier allerdings keine Rolle, da Glucose beim Kochen mit bzw. durch äthanolische Kalilauge zerstört wird.

4) veresterte Fettsäuren

Die Bestimmung der veresterten Fettsäuren wurde mit der von R. Fried und J. Hoeflmayr modifizierten Hydroxamsäuremethode durchgeführt. Als Reagentienansatz dient die Testpackung "Veresterte Fettsäuren" der Firma Haurv. (36,38,55,127)

Prinzip:

Zunächst werden die Fettsäureester mit Hilfe von Isopropylalkohol aus dem Serum extrahiert und in alkalischer Lösung mit Hydroxylamin umgesetzt. Es bilden sich in quantitativer Reaktion Hydroxamsäuren. Durch Zugabe von Eisen-(III)-Chlorid-Lösung entsteht eine rot-braune Verfärbung durch Eisensalz. Die gemessene Extinktion folgt dem Lambert-Beer'schen Gesetz, d.h. die Farbintensität ist der Konzentration der veresterten Fettsäuren proportional.

Reagentien:

In der Testpackung vorhanden sind:

Hydroxylaminhydrochloridlösung (11% in Methanol),
Eisen-(III)-Chloridlösung in 0,1 N Salzsäure,
Trioleinstandard (in Isopropanol)

Zusätzlich benötigt werden:

wasserfreier Isopropylalkohol,
mindestens 3,8 N HCL,
und Äther

Durchführung:

In ein Zentrifugenglas werden 1,9 ml wasserfreier Isopropylalkohol und 0,1 ml Serum pipettiert und gut durchgemischt. Nach 10 min wird abzentrifugiert. In der Zwischenzeit werden in drei Reagenzgläsern je 0,5 ml 10% Natronlauge und 0,5 ml Hydroxylamin-HCl-Lösung pipettiert. In das Analysenröhrchen fügt man 1,0 ml des Überstandes hinzu, in das zweite Röhrchen 1,0 ml Standard und in das letzte Röhrchen 1,0 ml Isopropylalkohol. Man schüttelt gut durch und läßt die Lösung mindestens 30 min bei Zimmertemperatur stehen (bei trüben Seren evtl. bis zu 90 min). Jedes Röhrchen wird mit 0,5 ml 3,8 N HCl angesäuert und es werden noch jeweils 0,5 ml FeCl_3 -Lösung hinzu= pipettiert. Nach weiteren 20 min wird Probe und Standard gegen den Leerwert gemessen.

Berechnung:

Nach dem Lambert-Beerschen Gesetz gilt:

$$C_P / C_{St} = E_P / E_{St}$$

C_P = Konzentration der Probe

C_{St} = Konzentration des Standards

E_P = Extinktion der Probe

E_{St} = Extinktion des Standards

Für die Berechnung der veresterten Fettsäuren ergibt sich somit:

$$E_P / E_{St} \times 1000 = \text{veresterte Fettsäuren in mg\%}$$

(bezogen auf Triolein)

Kritik:

Obige Berechnung setzt voraus, daß bei Verwendung von wäßriger NaOH ein lineares Verhältnis zwischen veresterten Fettsäuren und der Extinktion besteht. Dies trifft bei der oben beschriebenen Bestimmungsmethode mindestens bis zu einer Konzentration von 2000 mg% zu.

Die Farbintensität des Eisen-(III)-Salzes nimmt sehr langsam kontinuierlich ab. Am besten mißt man die Extinktion jedoch zwischen der 20. bis 40. min, da sie hier praktisch konstant ist. Außerdem ist es

sinnvoll, in der Reihenfolge der Eisenreagenzzugabe zu photometrieren.

Bei der Extinktionsmessung muß man abwarten, bis die beim Einfüllen der Lösung in die Küvette entstehenden Luftblasen aufgestiegen sind.

Die zu messenden Lösungen müssen völlig klar sein; Trübungen können durch wasserhaltigen Isopropylalkohol oder karbonhaltige Natronlauge auftreten. Die Trübung kann evtl. durch scharfes Abzentrifugieren beseitigt werden.

Die Angabe "mg% veresterte Fettsäuren" sagt aus, daß in 100 ml der untersuchten Probe ebensoviele Esterbindungen enthalten sind wie in einem Glycerintrioleinsäureester. Da auch andere Standards benutzt werden, sind die Werte für veresterte Fettsäuren nicht immer miteinander zu vergleichen.

Im Serum von Diabetikern kann es zur Bestimmung falschpositiver Werte kommen, weil die Glucose die Farbreaktion verstärken kann. Erfolgt die photometrische Auswertung bei 546 nm und ist der Blutspiegel für Glucose kleiner als 200 mg%, dann kann dieser Fehler jedoch vernachlässigt werden.

Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

D Statistik

a) Signifikanz

Zur Berechnung der statistischen Signifikanz bedienen wir uns des t-Testes nach Student, der zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben aus normalverteilten Grundgesamtheiten hinsichtlich ihrer Mittelwerte dient. (83)

Bei Varianzenhomogenität wird der Ausdruck

$$t = \frac{\bar{m}_X - \bar{m}_Y}{\sqrt{\frac{s_X^2(n_X - 1) + s_Y^2(n_Y - 1)}{n_X + n_Y - 2} \times \frac{1}{n_X} + \frac{1}{n_Y}}}$$

und sonst (heterogene Varianzen) der Ausdruck

$$t = \frac{\bar{m}_X - \bar{m}_Y}{\sqrt{\frac{s_X^2}{n_X} + \frac{s_Y^2}{n_Y}}}$$

berechnet.

Es bedeuten: $\bar{m}_X, \bar{m}_Y$ = Mittelwerte der beiden Stichproben

s_X, s_Y = Streuungen der beiden Stichproben

n_X, n_Y = Anzahl der beiden Stichproben

Die Prüfgröße t ist "Student" verteilt mit

$$f = n_X + n_Y$$

bzw. $f = (n_X + n_Y - 2) / 2$ Freiheitsgraden.

Zu der Prüfgröße t und der Anzahl der Freiheitsgrade f läßt sich in eindeutiger Weise die Irrtumswahrscheinlichkeit α dafür bestimmen, daß die beiden Mittelwerte aus verschiedenen Grundgesamtheiten stammen. Signifikanz besteht bei $\alpha = 5\%$.

b) Korrelation

Der Korrelationskoeffizient wurde nach Bravais Pearson bestimmt.

Er berechnet sich nach der Formel

$$r = \frac{n \cdot \sum xy - \sum x \cdot \sum y}{\sqrt{[n \cdot \sum x^2 - (\sum x)^2] \cdot [n \cdot \sum y^2 - (\sum y)^2]}}$$

Es ist stets $-1 = r = +1$, wobei die Korrelation desto stärker ist, je näher der Korrelationskoeffizient dem Betrage nach bei $+1$ liegt. (144)

Zu dem Korrelationskoeffizienten läßt sich ein Konfidenzintervall angeben, in dem mit 95% Wahrscheinlichkeit der Korrelationskoeffizient bei Versuchswiederholung stets liegen wird. Falls dieses Konfidenzintervall die Null einschließt, ist der betreffende Korrelationskoeffizient nicht signifikant.

Die linke und rechte Grenze r_1 und r_2 des Konfidenzintervalls berechnen sich zu :

$$r_1 = \tanh (z - a)$$

$$r_2 = \tanh (z + a)$$

$$\text{mit } z = 1/2 \cdot \ln \frac{1+r}{1-r}$$

$$\text{und } a = \frac{1,96}{\sqrt{n-3}}$$

c) Regression

Der Regressionskoeffizient berechnet sich nach der Formel :

$$b = \frac{s_{xy}}{s_x^2}$$

$$\text{Dabei sind : } s_{xy} = \frac{1}{n-1} \cdot \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})$$

$$s_x^2 = \frac{1}{n-1} \cdot \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2,$$

wobei $\bar{x}$ und $\bar{y}$ die Mittelwerte der beiden Stichproben und n deren Umfänge sind.

Der Ordinatenabschnitt berechnet sich zu :

$$a = \bar{y} - b\bar{x}.$$

Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet somit :

$$y = bx + a$$

Mit Hilfe dieser Regressionsgleichung läßt sich also die Größe y aus der abhängigen Größe x bestimmen. Sinnvoll ist dies nur bei nicht zu kleinen Korrelationen und linearer Abhängigkeit der beiden Größen von einander.

Die statistische Berechnung wurde im Rechenzentrum der Universität Marburg vorgenommen.

E Ergebnisse

1. Teil: Tabellen

Die Ergebnisse des gemeinsam mit K. Kirstein (74) untersuchten Patientenkollektivs sind in den nachfolgenden Tabellen zusammengefaßt.

Tabelle A

N	Therapie	ZU g/24Std	FGL mg/100ml	TGL mg/100ml	VFS mg%
I	Normal= kollektiv	0,0+ 0,2	0,79 ⁺ 0,47	146 ⁺ 75	352 ⁺ 94
II	Diät	0,2+ 0,4	0,92 ⁺ 0,39	199 ⁺ 106	339 ⁺ 110
III	Insulin	5,9+13,7	0,97 ⁺ 0,53	203 ⁺ 169	375 ⁺ 196
IV	Insulin + Biguanid, Glibenclamid + Biguanid, Tolbutamid	6,1+12,3	1,06 ⁺ 0,69	196 ⁺ 169	337 ⁺ 70
V	Tolbutamid o Glycodiazin	0,1+ 0,4	0,90 ⁺ 0,46	270 ⁺ 263	400 ⁺ 190
VI	Tolbutamid + Biguanid	0,6+ 0,6	0,99 ⁺ 0,29	216 ⁺ 148	319 ⁺ 36
VII	Carbutamid	3,3+ 7,1	1,26 ⁺ 0,76	220 ⁺ 169	415 ⁺ 113
VIII	Carbutamid + Biguanid	0,1+ 0,3	1,27 ⁺ 0,43	239 ⁺ 81	444 ⁺ 89
IX	Glibenclamid	0,4+ 1,1	0,72 ⁺ 0,22	173 ⁺ 85	369 ⁺ 116
X	Glibenclamid + Biguanid	4,5+11,4	1,07 ⁺ 0,46	226 ⁺ 166	395 ⁺ 157

Es sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Parameter wiedergegeben, die mit den im Abschnitt C beschriebenen Methoden bestimmt wurden. Die Werte sind nach Medikationsgruppen geordnet, denen eine Identifikationsnummer zugewiesen wurde.

Abkürzungen: N = Nummer der Medikationsgruppe
 ZU = Zucker im Urin
 FGL = freies Glycerin
 TGL = Triglyceride
 VFS = veresterte Fettsäuren

Tabelle B

Medikationsgruppe	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Patientenzahl	38	15	31	13	28	5	20	10	8	61
Diabetesdauer (Jahre)	-	3	8	10	5	9	7	7	6	7
Behandlungsdauer (Monate)	-	21	37	12	34	17	30	21	9	8
Alter (Jahre)	54	59	54	59	61	58	66	63	64	65
Gewicht (kg)	71	75	76	76	75	84	75	86	72	76
Größe (cm)	167	164	164	163	161	161	165	164	163	163
Übergewicht (% ü. Sollgewicht)	11	19	21	20	23	39	12	37	14	21

Es sind die nach Medikationsgruppen geordneten Mittelwerte einiger zusätzlicher Parameter aus den Karteikarten des Patientenkollektivs wiedergegeben.

Das Sollgewicht wurde nach Broca mit der folgenden Formel berechnet: Sollgewicht (kg) = Körperlänge (cm) - 100 .

Das Übergewicht wird in Prozent bezogen auf das Sollgewicht angegeben.

Tabelle C*

Gruppe	NBZ mg/100ml	FFS μval/l	CHOL mg/100ml	P mg/100ml
I	82 ⁺ 7	661 ⁺ 333	208 ⁺ 47	211 ⁺ 38
II	128 ⁺ 67	851 ⁺ 581	208 ⁺ 57	215 ⁺ 31
III	175 ⁺ 71	620 ⁺ 360	203 ⁺ 52	231 ⁺ 63
IV	157 ⁺ 59	830 ⁺ 388	181 ⁺ 47	185 ⁺ 30
V	125 ⁺ 32	733 ⁺ 294	221 ⁺ 68	239 ⁺ 77
VI	145 ⁺ 22	349 ⁺ 256	187 ⁺ 12	235 ⁺ 61
VII	140 ⁺ 33	756 ⁺ 339	221 ⁺ 45	224 ⁺ 48
VIII	136 ⁺ 31	1003 ⁺ 473	230 ⁺ 29	252 ⁺ 53
IX	127 ⁺ 44	772 ⁺ 300	207 ⁺ 63	217 ⁺ 50
X	162 ⁺ 56	779 ⁺ 384	196 ⁺ 41	221 ⁺ 48

Abkürzungen:

NBZ = Nüchternblutzucker
 FFS = freie Fettsäuren
 CHOL = Cholesterin
 P = Phosphatide

* aus der Dissertation von M. Kirstein (74)

Es sind die von M. Kirstein (74) ermittelten und in ihrer Dissertation erörterten Werte zusammengefaßt. In der sich anschließenden Diskussion wird u.a. bei der Besprechung der Korrelationen zwischen VFS und anderen Lipidparametern auf diese Werte zurückgegriffen.

Tabelle D

<u>Verglichene Angaben</u>	<u>r</u>	<u>95-Prozent-Konfidenzintervall</u>
VFS mit TGL	0,5507	von 0,4527 bis 0,6355
VFS mit CHOL	0,5014	von 0,3969 bis 0,5931
VFS mit P	0,5419	von 0,4427 bis 0,4289

Die Werte des Korrelationskoeffizienten (r) und des Konfidenzintervalls sind für die Korrelationsanalyse der VFS zu anderen Plasmalipidfraktionen notwendig.

Abkürzungen: r = Korrelationskoeffizient
 s.a. S.13 und S.19

2. Teil: graphische Darstellungen

zu Abbildung I (s.S.23)

Es sind die mittleren Ausscheidungswerte für Harnzucker bei unterschiedlich behandelten Diabetikern eingezeichnet und die sich beim Vergleich untereinander bzw. mit einem Kontrollkollektiv ergebenden Signifikanzen.

Die Gruppen III, IV, VII und X zeigen deutlich erhöhte Zuckerspiegel im Urin. In den Gruppen II, V, VIII und IX ist die Harnzuckerausscheidung geringer.

Die Patienten, die mit Insulin oder Glibenclamid und Biguanid behandelt wurden, zeigen signifikant höhere Zuckerausscheidung gegenüber den Gruppen I, II, V, VI und VIII. Zusätzlich ergibt sich eine Signifikanz bei Gruppe III gegenüber X.

Signifikante Werte haben auch die fünf Patienten der Gruppe VI gegenüber I, V und VIII. Gruppe V ist gegenüber dem Vergleichskollektiv signifikant erhöht.

Tendenzen wurden in der graphischen Darstellung nicht berücksichtigt.

zu Abbildung II (s.S.24)

Die eingetragenen Mittelwerte des freien Glycerins wurden in allen Gruppen untereinander verglichen und die Signifikanzen und Tendenzen ermittelt.

Gegenüber dem Normalkollektiv findet sich eine signifikante Erhöhung des FGL bei den Gruppen VII, VIII und X. Gruppe VII und VIII zeigen auch gegenüber der Insulin- und Glibenclamid-Gruppe eine Signifikanz. Gruppe X ist gegenüber der Insulin-Gruppe ebenfalls erhöht, gegenüber der Glibenclamid-Gruppe zeigt sich jedoch nur eine Tendenz. Der α -Wert der Gruppe VIII ist gegenüber dem der Gruppe II signifikant erhöht und gegenüber dem Wert der Tolbutamid- bzw. Glycodiazin-Gruppe zeigt sich eine Tendenz.

Eine Tendenz findet man auch bei Gruppe VI verglichen mit dem Wert der Glibenclamid-Gruppe.

zu Abbildung III (s.S.25)

Eingetragen wurden die Mittelwerte der Triglyceride, die Signifikanzen und Tendenzen. Alle Gruppen wurden untereinander verglichen.

Die Abbildung zeigt, daß die Triglycerid-Spiegel der Diabetiker gegenüber den Werten des Normalkollektivs alle erhöht sind. Am geringsten ist die Steigerung bei den mit Glibenclamid behandelten Patienten.

Eine signifikante Erhöhung der Werte gegenüber Gruppe I zeigen die Gruppen II, V, VIII und X. Bei III und VII findet man eine Tendenz.

zu Abbildung IV (s.S.26)

Neben den Mittelwertspiegeln der VFS im Blut sind Signifikanzen und Tendenzen aus dem Vergleich der Gruppen untereinander eingetragen.

Die Gruppe VIII weist einen signifikant erhöhten Mittelwert gegenüber den Gruppen I, II und VI auf. Signifikanz zeigt auch die Carbutamid-Gruppe im Vergleich mit III und IV; bezüglich II und VI ergibt sich eine Tendenz.

Der Mittelwert der Gruppe X ist gegenüber dem der Gruppe VI signifikant erhöht und bezüglich III zeigt sich eine Tendenz.

zu Abbildung V (s.S.27)

Die graphische Darstellung zeigt die Prozentsätze, mit denen die einzelnen Parameter die Werte des Normalkollektivs über- bzw. unterschreiten. Es wurde der jeweilige Mittelwert der Vergleichsgruppe gleich 100% gesetzt.

Die ermittelten Prozentsätze der einzelnen Parameter liegen fast in allen Gruppen über denen des Normalkollektivs, mit Ausnahme der VFS in Gruppe II, IV und VI und des FGL in Gruppe IX.

Eine Erhöhung der Zuckerausscheidung von über 50% findet man nur bei den mit Insulin (+Zusatzmedikation) behandelten Patienten. In Gruppe VII und X liegt der Harnzuckerwert über +30%.

Das freie Glycerin ist mit Ausnahme der Gruppe IX um mindestens +10% erhöht. Am deutlichsten zeigt sich der Zuwachs mit über 50% bei den mit Carbutamid (+Biguanid) behandelten Patienten.

Die Triglyceride sind in allen Gruppen um mindestens +30% im Vergleich zum Normalkollektiv angestiegen. Lediglich Gruppe IX bildet mit +18% eine Ausnahme.

Die veresterten Fettsäuren sind der Lipidparameter, der sich im Vergleich mit dem Normalkollektiv bei den einzelnen Gruppen am wenigsten verändert hat (unter $\pm 15\%$); lediglich in den Gruppen VII und VIII zeigt sich ein Zuwachs von über +15%.

In den graphischen Darstellungen werden u.a. folgende Abkürzungen verwendet (s.a.S.18):

VK	= Vergleichskollektiv
INS	= Insulin
BIG	= Biguanid
TOLB	= Tolbutamid
GLY	= Glycodiazin
CARB	= Carbutamid
GLIB	= Glibenclamid
n	= Anzahl der Probanden
α	= Irrtumswahrscheinlichkeit

(g/100ml)

ZUCKER IM URIN

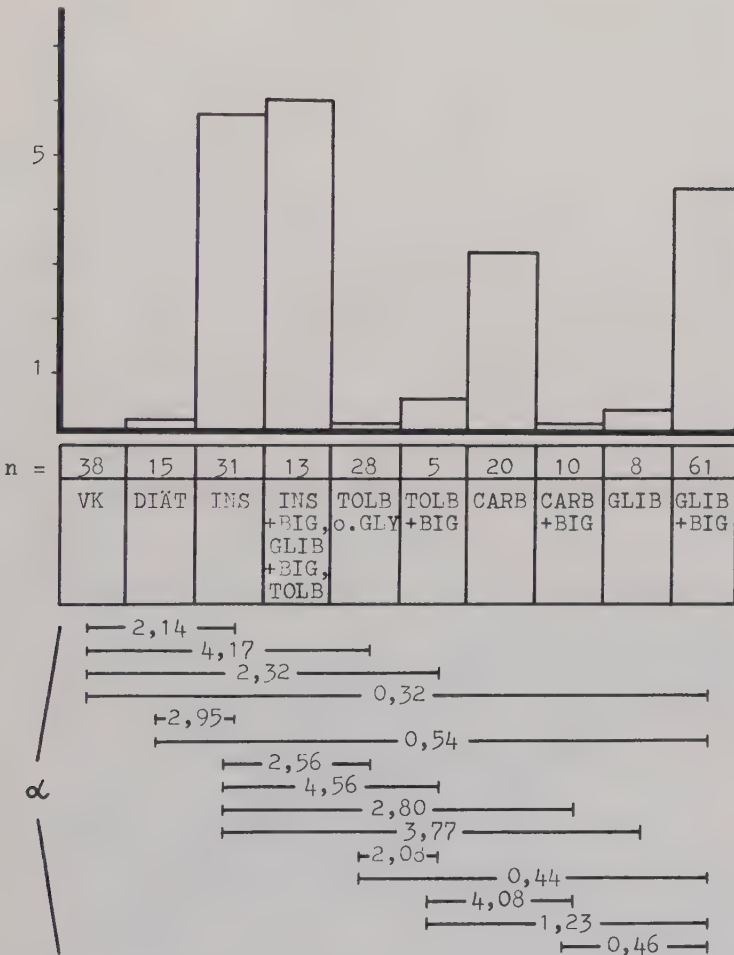


Abb. I: Es sind die Zuckermittelwerte im Harn unterschied= behandelter Diabetiker und des Vergleichskollektivs dargestellt. Alle Gruppen wurden untereinander verglichen. Eingetragen sind nur signifikante α -Werte.

Abkürzungen: s.S.22

FREIES GLYCERIN

(mg/100ml)

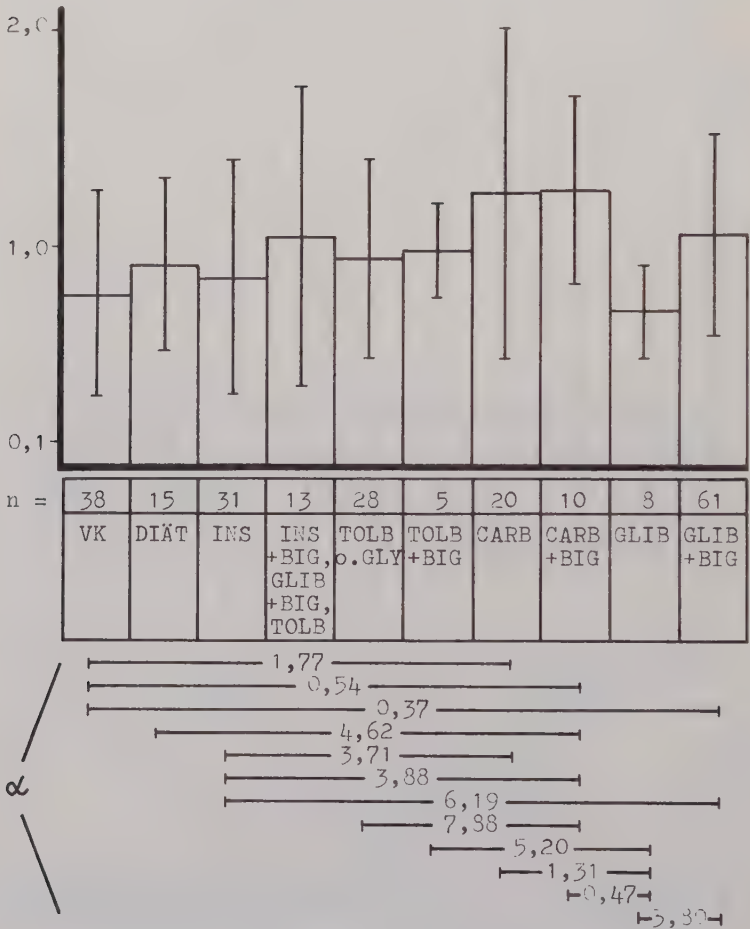


Abb. II: Dargestellt sind die Mittelwerte des freien Glycerins unterschiedlicher Medikationsgruppen bei Diabetikern und eines Normalkollektivs. Eingetragen ist die Streubreite der Einzelwerte und die sich aus einem Vergleich der Gruppen untereinander ergebenden Signifikanzen und Tendenzen.

Abkürzungen: s.S.22

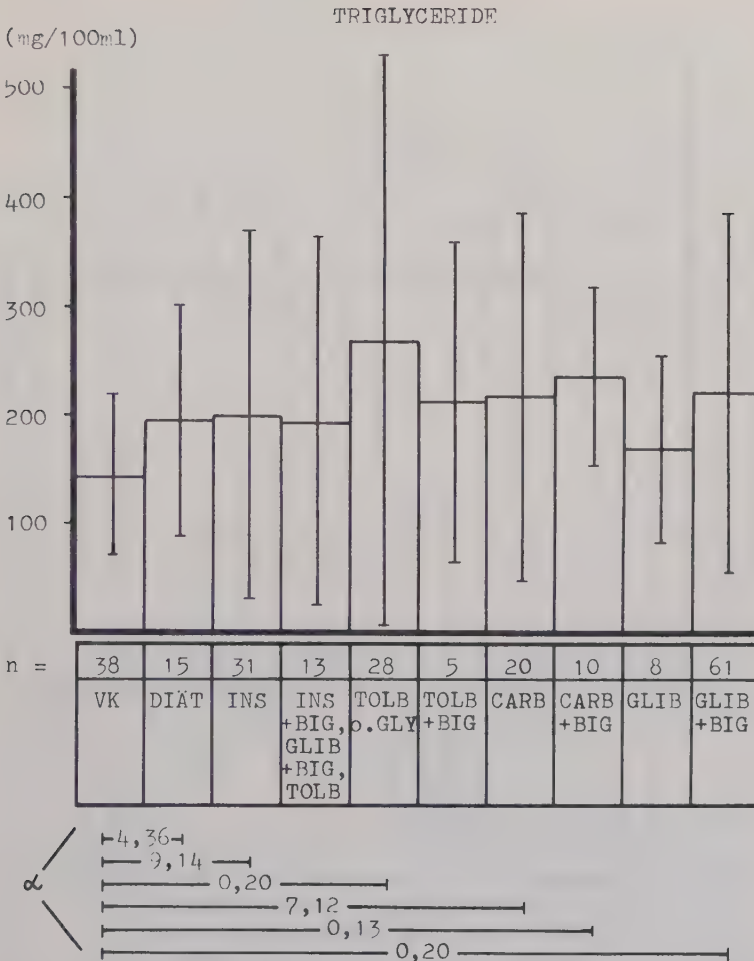
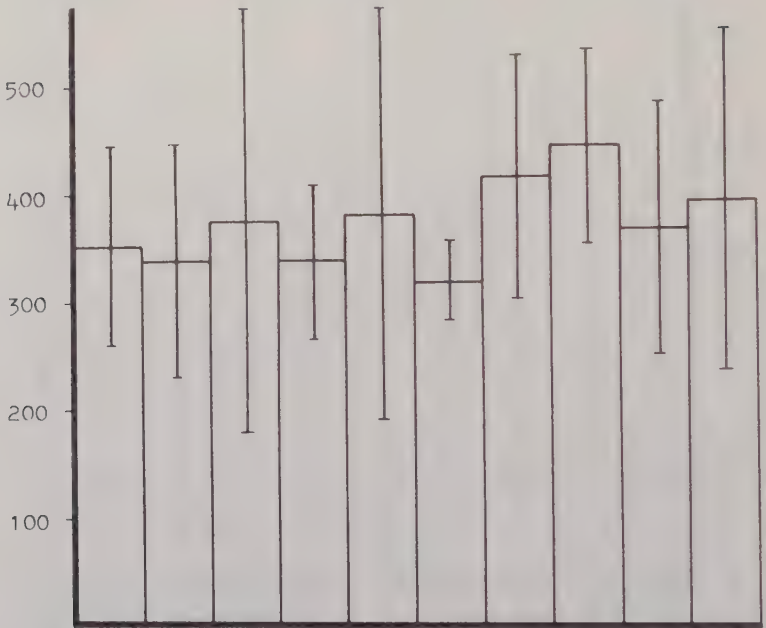


Abb. III: Es sind die Triglycerid-Mittelwerte unterschiedlich behandelter Diabetiker und eines Vergleichskollektivs eingetragen. Außerdem sind signifikante α -Werte und Tendenzen, die sich aus dem Vergleich der Gruppen untereinander ergeben, und die Streubreite der Einzelwerte dargestellt.

VERESTERTE FETTSÄUREN

($\mu\text{g}/100\text{ml}$)



n =	38	15	31	12	28	5	20	10	5	5
	VK	DIAT	INS	INS + BIG, GLIB + BIG, TOLB	TOLB	TOLB + BIG	CARB	CARB + BIG	GLIB	GLIB + BIG

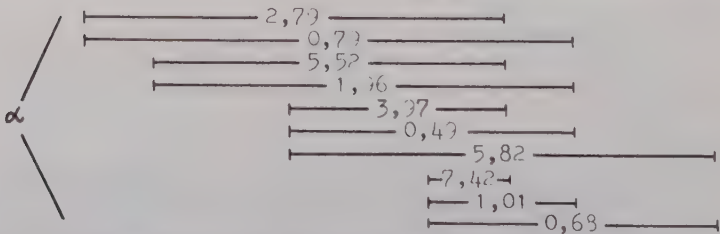


Abb. IV: Eingezeichnet sind die Mittelwerte der veresterten Fettsäuren unterschiedlich behandelter Diabetiker und eines Vergleichskollektivs. Es sind signifikante α -Werte eingetragen und solche, die eine Tendenz zeigen. Dargestellt ist auch die Streubreite der Einzelwerte. (Abkürzungen: s.S. 22)

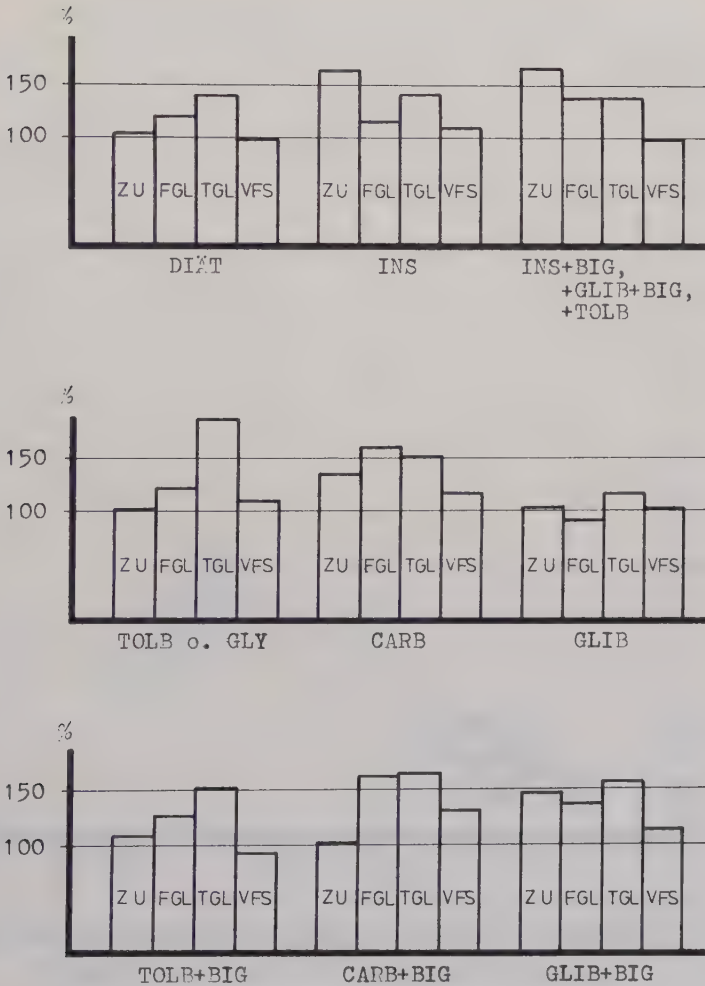


Abb. V: Es sind die Werte für Harnzucker, freies Glycerin, Triglyceride und veresterte Fettsäuren in Prozent bezogen auf die Werte des Normalkollektivs (gleich 100%) dargestellt.

Abkürzungen: s.S. 18 u. 22

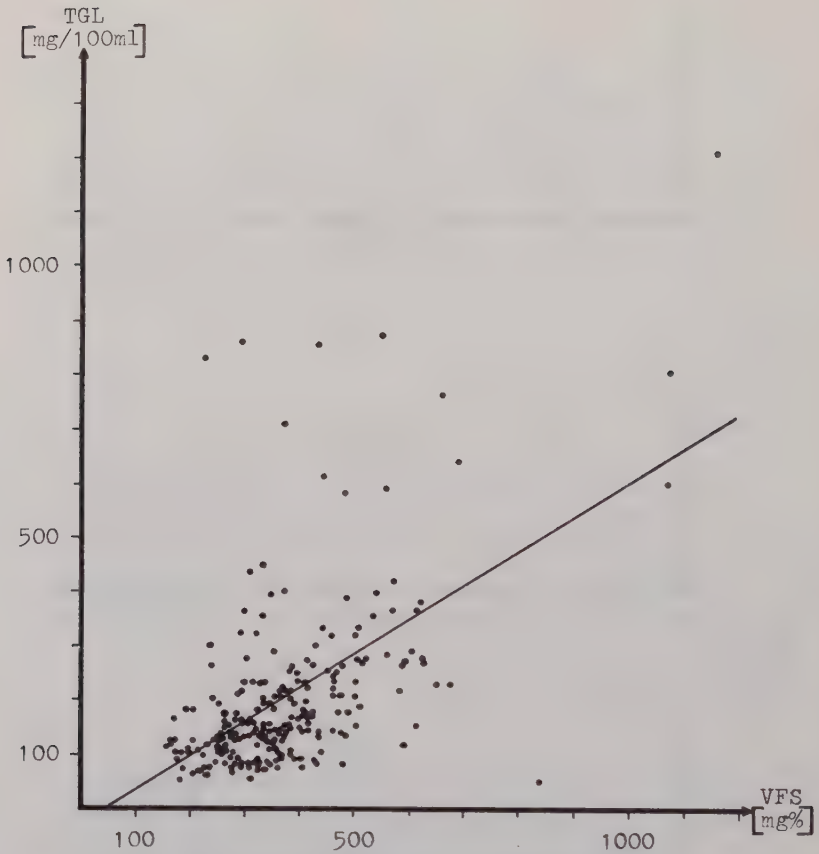


Abb.VI: Korrelation zwischen TGL in mg/100ml (Ordinate) und VFS in mg% (Abszisse).

Die zugehörige Regressionsgerade lautet:

$$y = 0,6275 x - 27,99$$

Der Wert des Korrelationskoeffizienten beträgt:

$$r = +0,5507$$

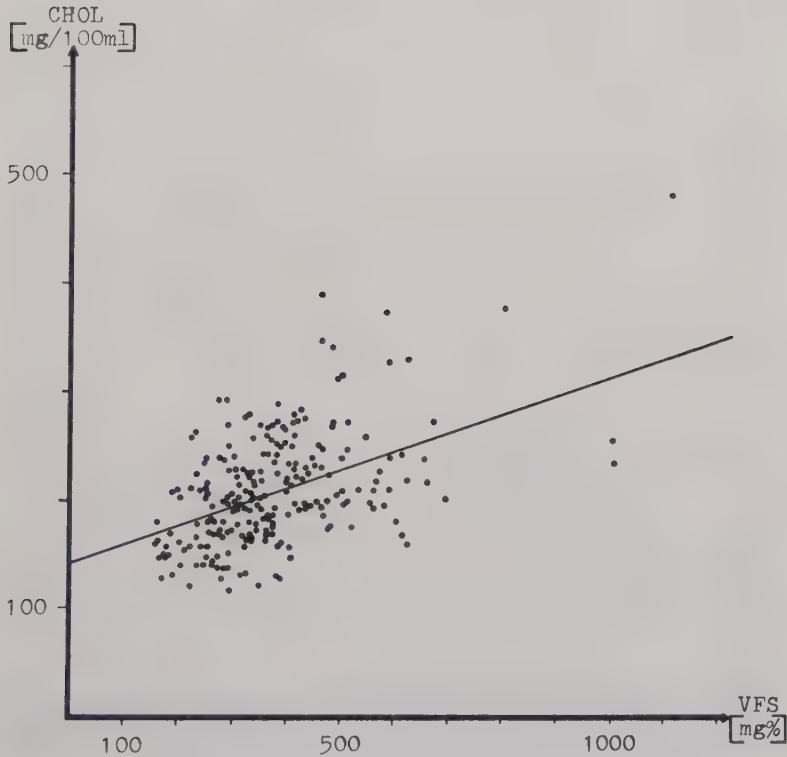


Abb. VII: Korrelation zwischen CHOL in mg/100ml (Ordinate) und VFS in mg% (Abszisse).

Die zugehörige Regressionsgerade lautet:

$$y = 0,1733 x + 141,3$$

Der Wert des Korrelationskoeffizienten beträgt:

$$r = +0,5014$$

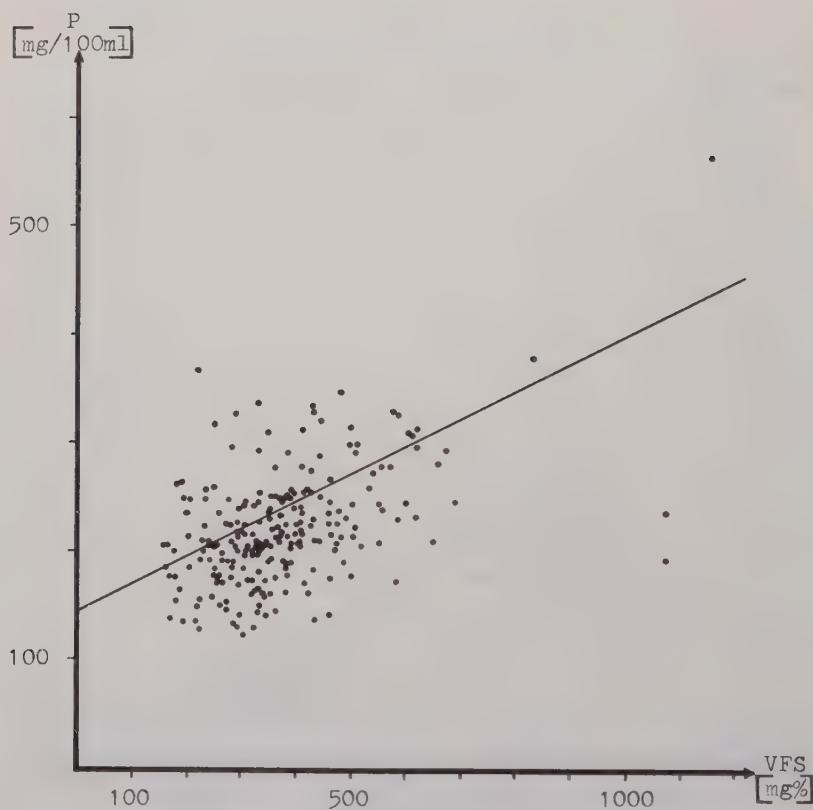


Abb. VIII: Korrelation zwischen P in mg/100ml (Ordinate) und VFS in mg% (Abszisse).

Die zugehörige Regressionsgerade lautet:

$$y = 0,1993 x + 147,0$$

Der Wert des Korrelationskoeffizienten beträgt:

$$r = +0,5419$$

F Diskussion

Die Bedeutung von Fettstoffwechselstörungen für die Entstehung der Arteriosklerose und die besondere Gefährdung des Diabetikers ist unbestritten. (s. Teil A)

Die nachfolgend zitierten Arbeiten zu diesem Thema zeigen jedoch, wie schwierig es ist, eine definitive Aussage über die pathologische Wertigkeit der einzelnen Lipidparameter und speziell über die der TGL zu machen.

Nach Ansicht von S. Heyden (54) ist der jahrelange Streit der Wissenschaftler darüber, ob eher erhöhte Cholesterin- oder Triglycerid-Werte zu den ischämischen Herzkrankheiten führen, mit gewissen Einschränkungen zu Gunsten des Cholesterins entschieden worden.

Andererseits weisen u.a. H. Kaffarnik, A. Neitzert, J. Schneider und Mitarbeiter (66, 74, 125) auf die TGL-Erhöhung bei Coronarsklerose besonders im fortgeschrittenen Lebensalter hin.

Auch G.J. Kremer und Mitarb. (82) stellten fest, daß bei peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten häufig Hyperlipoproteinämien vom Typ IV gefunden werden.

H. Kudo (35) ermittelte, daß bei gut und schlecht eingestellten Diabetikern eine negative Korrelation zwischen Arterienelastizität und Serum-TGL-Spiegel besteht, die in den gut kontrollierten Gruppen jedoch auch für Cholesterin nachzuweisen ist.

Auch wenn bis heute nicht geklärt ist, welche Rolle die einzelnen Lipidparameter in der Gefäßpathologie wirklich spielen, so muß das Ziel einer Behandlung des durch die Kohlenhydratstoffwechselstörung selbst stark arteriosklerose gefährdeten Diabetikers darin bestehen, eine Erhöhung der Lipidfraktion und speziell auch der TGL zu vermeiden.

Von besonderer Bedeutung ist das Insulin, denn es greift als einziges Hormon zugleich in den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel regulierend ein. (s. Teil B)

Insulin wird primär durch Glucosestimulation, aber auch durch andere Kohlenhydrate, Aminosäuren, Fette und intestinale Hormone aus den B-Zellen des Pankreas sezerniert (109). Die oralen Antidiabetika führen mit Ausnahme der Biguanide Gleichfalls zur Insulinfreisetzung.

Carbutamid und Tolbutamid sind die am längsten angewendeten Sulfonylharnstoffe in der Therapie des Diabetes mellitus. An pankreaslosen bzw. alloxandiabetischen Hunden entfalten sie keine hypoglykämische Wirkung (4).

H. Franke und J. Fuchs (37) nahmen zunächst an, daß der Wirkungsmechanismus des Carbutamids in einer elektiven A-Zellen-Hemmung liegen würde. H. Maske (93) hingegen vermutete eine außerhalb der Langerhansschen Inseln liegende Wirkung und auch neuere Forschungsarbeiten schließen eine solche zusätzliche extrapankreatische Wirkung der Sulfonylharnstoffe der ersten Generation nicht aus (9).

Der primäre Wirkungsmechanismus dürfte jedoch in der B-Zelle des Pankreas liegen. Einer neueren Theorie zufolge soll dem Pentosephosphatshunt und dem damit eng verbundenen NADPH-Stoffwechsel der B-Zelle eine besondere Stellung in der durch Glucose stimulierten Insulinsekretion zukommen. H.P.T. Ammon (3) stellte fest, daß eine Störung des NADPH-Stoffwechsels beim künstlich erzeugten Diabetes in Ratten durch Tolbutamid kompensiert werden kann.

Während Carbutamid in höheren Dosen noch eine ausgeprägte bakteriostatische Wirkung besitzt, ist diese Antibiotika-Komponente beim Tolbutamid nur noch sehr schwach vorhanden (101). Beim Carbutamid werden gleichmäßigere Wirkspiegel beobachtet, doch werden im Vergleich mit dem Tolbutamid häufiger Nebenwirkungen festgestellt (49); ja sogar vermehrte Leberzellschädigungen werden beschrieben (141).

Zur zweiten Generation der Sulfonylharnstoffe gehört neben dem Chlorpropamid das Glibenclamid (109), das bei gleicher Einzeldosis 200-300 mal stärker wirksam ist als Tolbutamid und eine noch geringere Nebenwirkungsrate hat (113). Untersuchungen von J. Beyer bzw. E. Haupt und Mitarb. (10, 53) widersprechen den Darstellungen von E. F. Pfeiffer (108), daß Glibenclamid sich durch eine Potenzierung der Insulinsekretion durch Glucose auszeichne und es im Gegensatz zu den älteren Sulfonylharnstoffen in der Lage sei bereits nach wenigen Stunden erneut eine größere Menge von Insulin aus dem Pankreas frei zu setzen. Unbestritten ist jedoch, daß Glibenclamid eine andere Sekretionsdynamik aufweist.

Als mögliche Angriffspunkte des Glibenclamids werden von E. F. Pfeiffer (109) zum einen die Aufschließung weiterer Insulinspeicher in den B-Zellen diskutiert, zum anderen eine Förderung der Insulinproduktion selbst und schließlich die Sensibilisierung eines noch hypotetischen Glucoserezeptors in der Zellwand.

Der noch nicht restlos aufgeklärte Wirkungsmechanismus der Guanidinderivate unterscheidet sich prinzipiell von dem der Sulfonylharnstoffe, wie u.a. aus folgenden Übersichtsarbeiten hervorgeht: 5,6,60,126,110,116.

Da die Biguanide keine betazytotrope Wirkung besitzen, sind sie an die Anwesenheit von endogenem oder exogenem Insulin gebunden. Neben einer verzögerten intestinalen Glucoseresorption soll es zu einer Zunahme der Glucosepermeabilität in der Muskelzelle kommen. F. Gomez et al (43) vertreten die Hypothese, die auf den Ergebnissen von Randel et al (112) basieren, daß der vermehrte Glucoseabstrom in das Muskelgewebe zumindest teilweise auf die von ihnen registrierte FFS-Senkung nach Biguanid-Gabe zurückzuführen sei. A. H. Kissebah et al (75) stellten ebenfalls nach Gabe von Phenformin bei Diabetikern einen Abfall der FFS-Plasmakonzentration fest. Gleichzeitig normalisierte sich die FFS-Umsatzrate. Im Muskel selbst wird gleichzeitig der oxydative Glucose-Abbau gesteigert. Bei adipösen Patienten senken die Biguanide die Insulinkonzentration und damit das Gewicht, denn Insulin ist das einzige Hormon der Lipogenese (79). Da außerdem die Aktivität der fettspaltenden Hormone nicht gehemmt wird, kommt es zu einer vermehrten Fettmobilisation.

Wie das Tolbutamid (s. Teil A), so ist auch Phenformin in die Schußlinie der Kritik amerikanischer Kliniker geraten. Aus einer von L. Knatterud et al (78) veröffentlichten UGDP-Studie geht hervor, daß die über Jahre mit diesem Biguanid behandelten Diabetiker im Vergleich zu anderen Medikationsgruppen eine erhöhte Mortalität aufweisen.

Im folgenden Abschnitt sollen die mit Hilfe einer Groß-Rechenanlage ermittelten und statistisch abgesicherten Parameter-Mittelwerte diskutiert werden. Diese Ergebnisse werden durch einfache Mittelwert-Berechnungen aus unseren

Unterlagen ergänzt.

Wir sind uns darüber im klaren, daß eine einmalige Lipidbestimmung genauso wenig repräsentativ für die wahre Fettstoffwechselsituation des Patienten sein kann, wie die einmalige NBZ-Bestimmung für die Beurteilung der Kohlenhydratstoffwechselslage des Diabetikers. Wir erhalten Momentaufnahmen, die nicht nur von körperlicher Belastung und Nahrungsaufnahme direkt beeinflußt werden, sondern mit zunehmendem Alter auch klinisch stumme Atherosklerosen oder latente Stoffwechselstörungen miteinfassen (63). Wir haben unser Normalkollektiv altersmäßig den Diabetikern angepaßt, um so möglichst nur die Lipid-Werte statistisch abzusichern, die auf die diabetische Stoffwechselslage selbst zurückzuführen sind (107).

Unser Vergleichskollektiv, dessen Werte somit nicht als Normalwerte im eigentlichen Sinne zu verstehen sind, besteht aus 38 Probanden mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren und einem Übergewicht von + 11% (diese Gewichtsabweichung wurde nach dem Broca-Index ermittelt). Bei keinem der Patienten wurde eine über den physiologischen Bereich (7-27mg%) hinausgehende Harnzuckerausscheidung festgestellt.

Als Gradmesser für die im Fettgewebe stattfindende Lipolyse kann man das freie Glycerin betrachten (56,91). Der dreiwertige Alkohol ist der Reaktionspartner der ebenfalls bei der Lipolyse freiwerdenden FFS (s. Teil B). Aus der Arbeit von Jahnke und Mitarb. geht hervor, daß unter normalen physiologischen Bedingungen 2/3 der FFS zu TGL reverestert werden und der FFS/FGL-Quotient des Plasmas bei 10 liegt. Dieser Faktor ist bei Übergewichtigen signifikant erniedrigt (56,104). Auch bei unseren 23 übergewichtigen Frauen (Broca-Index: + 14%) lag der FFS/FGL-Wert deutlich unter dem der 15 normalgewichtigeren Männer (Broca-Index: + 7%). Die FGL-Werte sind wie die FFS-Werte bei Adipösen signifikant höher, d.h. es besteht eine signifikante positive Korrelation zwischen der Konzentration des jeweiligen Parameters und der Körperfettmasse (13). Unser FGL-Durchschnittswert liegt mit $0,79 \pm 0,49$ mg/100ml deutlich unter dem von M. Eggstein (29) angegebenen Wert,

er entspricht etwa dem von R. Kattermann (70) ermittelten Normalkollektiv-Wert und ist höher als bei K. Jahnke und Mitarb..

Die Triglyceride sind Ester des Glycerins mit jeweils drei höheren Fettsäuren. Unser Wert liegt mit $145,8 \pm 74,73$ mg/100ml deutlich über den Werten anderer Autoren (15,16,29,39,46,70). Der Grund für diese Abweichung dürfte einerseits in den unterschiedlichen Bestimmungsmethoden andererseits in dem Auswahlverfahren des Normalkollektivs liegen (s.o.). Noch höhere Werte fanden J. Beyer und Mitarb. (8) bei gleicher Bestimmungsmethode.

Von einigen Autoren wird eine Erhöhung der TGL-Spiegel mit zunehmendem Alter - besonders zwischen dem 5. und 6. Lebensjahrzehnt - beschrieben (15,84,92,95,118). Auffällig ist auch, daß Männer bis zum 50. Lebensjahr häufiger höhere TGL-Werte als gleichaltrige Frauen zeigen (16,46,63,84,118). Wie bereits für FGL und FFS beschrieben, haben auch die Personen mit Übergewicht einen signifikanten Anstieg der TGL gegenüber Normalgewichtigen zu verzeichnen (16,46,63,64,84).

Folgt man den von R. Kattermann (71) vorgeschlagenen Grenzwerten für TGL, die auch in der angelsächsischen Literatur häufig genannt werden und von denen an eine höhere Rate an Gefäßkomplikationen gefunden wird, dann haben 34% der Kontrollpersonen eine Hypertriglyceridämie. Bei 18% ist der TGL-Wert wahrscheinlich (TGL zw. 150 und 200 mg/100ml) und bei den restlichen 16% sicher pathologisch (TGL über 200mg/100ml).

Ähnliche nicht signifikante Werte, sowohl in Bezug auf die Altersverteilung, den Geschlechtsunterschied und das Übergewicht wie auch in Abhängigkeit von den Gefäßkomplikationen findet man auch bei den VFS (1,27,45,56). Die VFS-Mittelwerte liegen für Männer bei 380 mg/100ml und für Frauen bei 333 mg/100ml. Sie entsprechen etwa denen von U. Pfeifer und E. Linke (107) und liegen unter den Werten von F. A. Gries und Mitarb. (46).

Nach der Bestimmungsanleitung sind VFS-Werte für Männer bis 430 mg/100ml normal und für Frauen bis 380 mg/100ml. 32% unseres Kollektivs haben erhöhte Werte.

Die Gruppe II besteht aus 15 Diabetikern, deren Kohlenhydratstoffwechselstörung mit einer kaloriengerechten Diabetesdiät hinreichend gut eingestellt werden konnte. Folgt man den erst kürzlich wieder von J. Beyer (11) im Deutschen Ärzteblatt veröffentlichten Einstellungskriterien, dann sind 14 Patienten unseres Kollektivs sehr gut bis ausreichend eingestellt ($\text{NBZ} < 150 \text{ mg}/100\text{ml}$, Harnzucker $< 10 \text{ g}/24\text{h}$). Lediglich bei drei Patienten wurde eine Spur Zucker im Urin (bis zu $1 \text{ g}/24\text{h}$) festgestellt. Auch hier waren die Männer ($n=6$) mit + 15% weniger adipös als die neun Frauen mit einem Broca-Index von + 21%. Mit Ausnahme der Gruppe VII, die praktisch das gleiche Übergewicht wie Gruppe I aufweist, sind alle anderen Kollektive mehr oder minder adipöser als das Vergleichskollektiv.

Es ist bekannt, daß bis zu 80% der frisch entdeckten Altersdiabetiker übergewichtig sind (45). Da mit der Gewichtszunahme auch die Häufigkeit der Fettstoffwechselstörungen zunimmt, kommen beim adipösen Altersdiabetiker, und um solche handelt es sich in unserem Kollektiv in der Mehrzahl der Fälle, neben der Kohlenhydratstörung auch vermehrt Hyperlipidämien vor. Evtl. sind beide Stoffwechselkrankheiten auf eine gemeinsame Erbanlage zurückzuführen (114).

Der FGL-Wert unserer Diät-Gruppe liegt mit $0,92 \pm 0,39 \text{ mg}/100\text{ml}$ um 16% höher als bei Gruppe I. Eine Zunahme des FGL gegenüber dem Vergleichskollektiv wird mit Ausnahme der Gruppe IX auch bei allen anderen Kollektiven registriert und deutet auf eine gesteigerte Lipolyse beim Diabetiker hin (18,59). M. Kirstein fand bei unseren Patienten entsprechend einen Anstieg der FFS (Ausnahme: Gruppe III). Als Erklärung bietet sich der Insulinmangel an (s. Teil B). Andererseits ist zu bedenken, daß es infolge der Adipositas, unterstützt durch Bewegungsmangel oder antiinsulinäre Faktoren, zu einer Insulinresistenz des Fettgewebes und durch die Hyperlipazidämie auch des Muskelgewebes kommt (47). Man findet deshalb in der Anfangsphase der Erkrankung bei adipösen Altersdiabetikern eine Hyperinsulinämie. Es konnte nachgewiesen werden, daß trotz der erhöhten Insulinspiegel die Basallipolyse bei gleichzeitiger

Hypertrophie und Hyperplasie der Fettzellen beim adipösen Diabetiker gesteigert ist. M. Berger und Mitarb. (7) vermuten, daß im Serum von Diabetikern noch nicht näher zu charakterisierende lipolytisch wirksame Substanzen vorhanden sind.

Der mittlere TGL-Wert unserer nur mit Diät behandelten Diabetiker ist gegenüber dem Vergleichswert signifikant erhöht. Diese statistisch abgesicherten Konzentrationszunahmen der TGL werden auch von anderen Autoren beschrieben. Wie im Normalkollektiv unterscheiden sich die TGL-Werte auch häufig bezüglich des Alters, Geschlechtes oder der Schwere der Gefäßkomplikationen voneinander (31,114,84, 17,142). Auch die Anzahl der Patienten mit Hypertriglyceridämie hat zugenommen (59%). Der TGL-Wert ist in 26% verdächtig und in 33% sicher pathologisch verändert.

Neben der durch Diät zu kontrollierenden exogenen Hyperlipoproteinämie kommt beim Diabetiker häufig auch die endogene Hyperlipoproteinämie bzw. eine Mischform aus beiden Typen vor (47). Durch die Nüchternblutbestimmung werden vorzugsweise die durch die Leber gebildeten VLDL-Triglyceride erfaßt. Wie aus dem Beitrag von H. Bierman (12) hervorgeht, ist die Ursache für die TGL-Zunahme verschieden, je nachdem, ob ein Insulinmangel oder aber eine Hyperinsulinämie vorliegt. Der pathologische Mechanismus für den Insulinmangel wurde bereits in Teil B erörtert. Bezüglich des primären pathogenetischen Faktors für die TGL-Erhöhung bei Hyperinsulinämie bestehen unterschiedliche Ansichten. A. Nikkilä und M. Kekki (97) führen wie H. Bierman die TGL-Vermehrung im Blut nur auf eine gesteigerte Bildung in der Leber zurück. A. H. Kissebah et al. (75) hingegen berichten von einer zusätzlichen Störung im Abtransport der TGL aus dem Blut, wie sie auch für die primären Hyperlipidämien beschrieben werden.

Ob für den Abbau der VLDL-Triglyceride durch die Lipoproteinlipase allein Insulin verantwortlich ist, oder auch andere Faktoren, wie z.B. ein Konzentrationsanstieg der FFS im Zellinneren der Fettzellen, der Anstieg der $3'5'$ -AMP oder die Hyperglykämie im Blut eine Rolle spielen, ist noch nicht geklärt.

Eine plausible Erklärung für den Abfall der VFS gegenüber

dem Kontrollkollektiv kann nicht gegeben werden, da neben dem Anstieg der TGL-Spiegel die Cholesterin- und Phosphatid-Werte zumindest gleich hoch geblieben sind.

Die insulinabhängige Gruppe III besteht aus neun Männern und 22 Frauen. Die mittlere Diabetesdauer liegt bei acht Jahren und seit durchschnittlich 37 Monaten sind die Patienten insulinpflichtig. Die Männer liegen mit einem Broca-Index von + 8% wieder deutlich unter dem Wert der Frauen (+ 26%).

Entsprechend den von J. Beyer angegebenen Einstellungskriterien sind 42% der Diabetiker sehr gut bis ausreichend eingestellt. Mehr als die Hälfte hat jedoch NBZ-Werte über 150 mg/100ml bzw. Harnzuckerausscheidungen von über 10 g/24h. Die Zahl der festgestellten Glucosurien liegt bei 53% (gegenüber nur 20% in der Diät-Gruppe). Die Menge der Harnzuckerausscheidung ist nicht immer mit der festgestellten Blutzucker-Konzentration korreliert. Dies ist einerseits die Folge der individuell unterschiedlichen Nierenschwelle für Glucose, andererseits auf die Veränderung der Zuckerausscheidung durch Begleitkrankheiten wie Pyelonephritis und Glomerulosklerose zurückzuführen. Schließlich kann bei länger bestehendem Diabetes auch die Nierenschwelle für Zucker durch Insulinwirkung ansteigen (110,116).

Der FGL-Wert ist gegenüber dem Vergleichskollektiv nur geringgradig erhöht und der FFS-Wert liegt - wie aus der Arbeit von M. Kirstein hervorgeht - sogar unter dem der Gruppe I. Der FFS/FGL-Quotient liegt bei 6,60 und weist auf eine sehr hohe Reveresterungsrate der FFS bei geringfügig gesteigerter Lipolyse hin. Aus diesen Ergebnissen können wir schließen, daß bezüglich des Fettstoffwechsels der absolute Insulinmangel dieser Patienten hinreichend gut durch die Zufuhr von exogenem Insulin kompensiert wird. Zugleich könnte dies eine Bestätigung der von C. H. Gilbert et al. (41) vertretenen Auffassung sein, daß der Effekt des Insulins eher in der Stimulierung der Reveresterung der FFS zu sehen ist, als in der antilipolytischen Wirkung.

Unser TGL-Mittelwert liegt deutlich über den von H. Braunsteiner und Mitarb. (17) bzw. M. Schwarz et al. (130)

angegebenen Werten. Ein Unterschied bezüglich des Gesamtschlechtes konnte weder für die TGL- noch für die VFS-Werte ermittelt werden. Eine Aufschlüsselung der TGL-Werte zeigt, daß von den 57% der Patienten mit Hypertriglyceridämie sieben Personen wahrscheinlich und weitere zehn sicher pathologische TGL-Werte haben. Die enge Beziehung zwischen der Höhe der TGL-Spiegel und der NBZ-Konzentration im Blut wird durch die Tatsache unterstrichen, daß von den zehn Patienten mit TGL-Werten über 200 mg/100ml neun gleichzeitig einen NBZ-Wert über 150 mg/100ml haben. Die Ergebnisse von S. Sailer und Mitarb. (120), wonach in einem Blutzuckerbereich von 200-250 mg/100ml die TGL-Konzentrationen am höchsten sein sollen, können wir hingegen nicht bestätigen. Der zweite wichtige Faktor, der in Beziehung zum erhöhten TGL-Wert zu stehen scheint, ist das Übergewicht. Der Broca-Index der zehn Patienten mit sicher pathologischen TGL-Werten liegt bei + 27%. Braunsteiner, H., und Mitarb. (17) geben den TGL-Anstieg bei insulinbehandelten Diabetikern mit 39% pro 10 kg Übergewicht an. Ähnliche Werte konnte H. Kudo (85) für nichtbehandelte adipöse Diabetiker ermitteln. Der VFS-Wert liegt über den Spiegeln von Gruppe I + II. Da der CHOL-Wert abgefallen ist, dürfte der Anstieg des VFS-Wertes auf die höheren TGL- und P-Spiegel zurückzuführen sein.

Die Tolbutamid-Gruppe besteht aus elf Männern mit einem durchschnittlichen Übergewicht von 14,7% und 17 Frauen mit einem Broca-Index von + 28%. Lediglich 14% der Diabetiker haben NBZ-Werte über 150 mg/100ml.

Der Urinzucker ist zwar rechnerisch signifikant gegenüber dem Normalkollektiv erhöht, doch zeigt sich bei Überprüfung der Ergebnisse, daß lediglich eine Person einen Harnzucker-Wert im g-Bereich hat und bei weiteren drei Patienten lediglich eine Spur Zucker im 24h-Sammelurin gefunden wird. Dieses Ergebnis bestätigt die gute Einstellung des Kohlenhydratstoffwechsels.

Der FGL-Wert ist zwar mit $0,963 \pm 0,462$ mg/100ml gegenüber dem Normalkollektiv erhöht, doch ist dies kein signifikanter Anstieg. Die gegenüber dem Vergleichskol-

ektiv geringfügig gesteigerte Lipolyse dürfte auf das größere Übergewicht zurückzuführen sein, denn Tolbutamid wirkt zumindest in einem bestimmten Konzentrationsbereich antilipolytisch. Es soll zur Bildung von cyclischem 3'-5'-AMP im Fettgewebe kommen (35,117).

Der TGL-Wert der Tolbutamid-Gruppe ist mit $269,8 \pm 263$ mg/100ml signifikant gegenüber dem Vergleichskollektiv erhöht und gleichzeitig der höchste Mittelwert der Triglyceride von allen untersuchten Diabetiker-Kollektiven. Unweigerlich drängt sich der Vergleich zur amerikanischen Tolbutamid-Studie (s. Teil A) auf. Aus diesem Grund ist es ratsam, auch hier die einzelnen Werte etwas genauer zu betrachten. H. Braunsteiner und Mitarb. (17) konnten bei den mit Tolbutamid behandelten Diabetikern einen Anstieg der TGL-Werte gegenüber einem Normalkollektiv von 52% ermitteln, bei der Insulin-Gruppe belief sich der Zuwachs mit 60% jedoch noch deutlicher. Der TGL-Anstieg unseres Kollektivs beträgt sogar 85% gegenüber 39% in der Insulin-Gruppe. Auf die besondere Rolle des Übergewichtes, das in den beiden Untersuchungen größenordnungsmäßig übereinstimmt, wird in der Arbeit von S. Sailer et al. (119) hingewiesen. Wie schwierig die Interpretation der von uns gefundenen Werte ist, wird deutlich, wenn man den Wert für Männer (TGL: 183,0 mg/100ml) und Frauen (TGL: 325,9 mg/100ml) getrennt betrachtet. Mit der Verdopplung der Gewichtszunahme bei den Frauen ist dies sicher nicht mehr allein zu erklären. Wie aus einem Beitrag von R. E. Levett und W. Korp (88) hervorgeht, werden auch von anderen Autoren in der letzten Zeit zunehmend gelegentliche Dissoziationen der Blutglucose- und Triglycerid-Werte bei sulfonilharnstoffbehandelten Patienten mitgeteilt. Bei Durchsicht unserer Unterlagen fielen drei TGL-Werte wegen ihres hohen Betrages (über 500 mg/100ml) besonders auf. Ein Vergleich der Fettstoff- und Kohlenhydratstoffwechselsituation ergibt folgendes Bild: TGL: 1205, 859, 763 (mg/100ml) bei einem NBZ von : 220, 128, 136 (mg/100ml), kein Zucker im Urin und der zugehörige Broca-Index: + 37%, + 11%, + 35%. Der zuerst aufgeführte TGL-Wert ist der höchste unseres Kollektivs überhaupt. Diese hohen TGL-Werte, die wir vereinzelt auch in anderen Gruppen finden, sind einerseits

für die enorme Streubreite der Einzelwerte mitverantwortlich, andererseits führen sie bei unseren relativ kleinen Kollektiven zur Mittelwert-Erhöhung. Wie aus der epidemiologischen Vorstudie von K. Oberdisse und Mitarb. (100) hervorgeht, ist mit steigendem Alter ganz allgemein auch bei Normalkollektiven eine Zunahme der Lipidwert-Streuung festzustellen. Der höchste TGL-Wert unseres altersangepassten Normalkollektivs lag jedoch "nur" bei 395 mg/100ml. Es stellt sich also die Frage, kann man die Fettstoffwechselerkrankung einiger Diabetes-Patienten der Sulfonylharnstoff-Therapie ganz allgemein oder der Tolbutamid-Behandlung im speziellen anlasten. Eine mögliche Antwort auf diese Frage findet man in den beiden folgenden Arbeiten (59,94). Danach kann eine nichtdiabetische Hyperlipidämie angenommen werden, wenn der Diabetes gut kompensiert ist (NBZ-Wert muß acht Tage lang unter 130 mg/100ml liegen und der 24h-Sammelurin soll Zucker und Aceton frei sein) und Cholesterin- und/oder Triglyceridkonzentrationen von mehr als 300 mg/100ml und/oder 220 mg/100ml gefunden werden. Aus den Zuckerwerten unserer drei regelmäßig kontrollierten Patienten darf geschlossen werden, daß zumindest die beiden letzteren diese Bedingung erfüllen würden. Bei ihnen besteht also neben dem Diabetes wahrscheinlich gleichzeitig eine nichtdiabetische Hyperlipidämie. R. E. Levett und W. Korp (88) sehen in der Tatsache, daß bei den Patienten mit den hohen TGL-Werten schwere Stenocardien festgestellt werden konnten, eine mögliche Erklärung für die erhöhte Mortalität der sulfonylharnstoff-behandelten Patienten des University-Group-Programs 1970. Um sich ein objektiveres Bild über die Tolbutamid- bzw. Sulfonylharnstoff-Therapie machen zu können, müßten diese Werte eliminiert werden, wie es erst kürzlich wieder in der Arbeit von A. D. Perett et al (136) geschehen ist, doch ist eine solche Auswahl im Nachhinein ohne allgemein anerkannte Auswahlkriterien sehr kritisch zu beurteilen. Die Autoren fanden trotz Auslese der erhöhten TGL-Werte bei guter NBZ-Einstellung der vorzugsweise mit Sulfonylharnstoff behandelten Diabetiker höhere TGL-Werte als bei den schlechter eingestellten vorzugsweise mit Insulin behandelten Patienten. Diese Beobachtungen decken sich etwa mit

unseren Ergebnissen, genau so wie die Feststellung, daß die Triglyceride im Vergleich mit dem Cholesterin beim Altersdiabetiker deutlich erhöht sind (s.a. bei 31). Abschließend soll noch darauf hingewiesen werden, daß von einigen Autoren der Abfall der Lipide nach Tolbutamid-Gabe beschrieben wird (44,69,102,131,136). Gleichzeitig wird jedoch darauf aufmerksam gemacht, daß die mit Tolbutamid behandelten Diabetiker häufig schlechter eingestellt sind als die mit Insulin therapierten Patienten, obwohl der Blutzuckerspiegel in einem günstigeren oder zumindest gleich guten Bereich liegt (44,130).

Die veresterten Fettsäuren sind in Gruppe V gleichfalls erhöht, doch ist dieser Anstieg gegenüber der Gruppe I nicht signifikant. Bei den Frauen ist der VFS-Wert entsprechend dem enormen TGL-Zuwachs deutlich höher als bei den Männern und erklärt sich aus der Zusammensetzung der VFS. Unter normalen physiologischen Bedingungen sind die TGL-Fettsäuren zu 37% an der VFS-Konzentration beteiligt.

S. Szücs und G. Csapo^o stellten bereits vor einigen Jahren fest, daß Carbutamid zwar den Blutzucker nicht aber den Lipidmetabolismus zu normalisieren vermag. Die von uns ermittelten Ergebnisse scheinen diese Beobachtung zu bestätigen. (135)

Die Carbutamid-Gruppe besteht aus acht Männern und 12 Frauen mit annähernd gleichem Übergewicht (Broca-Index: + 12%). Wie beim Tolbutamid-Kollektiv findet man hier eine recht gute NBZ-Einstellung der Patienten. 70% der Werte liegen unter 150 mg/100ml. Sechs Patienten haben eine durchschnittliche Harnzuckerausscheidung von 10,5 g/24h und bei zwei weiteren findet man eine Spur Zucker im Harn.

Der FGL-Wert liegt mit $1,258 \pm 0,763$ mg/100ml deutlich über den Spiegeln anderer Kollektive und deutet auf eine gesteigerte Lipolyse hin. Eine Signifikanz besteht gegenüber Gruppe I und II. Da die Gruppe VII das gleiche Übergewicht wie die Kontrollgruppe aufweist, ist anzunehmen, daß der Anstieg des FGL-Wertes um 59% allein Folge des Insulinmangels ist (s. Teil B). Zwar ist die FFS-Konzentration im Blut ebenfalls angestiegen (+ 14%), doch ist der FFS/FGL-Quotient (5,5) niedriger als in allen anderen Gruppen.

Der TGL-Wert ist zwar niedriger als in der Tolbutamid-Gruppe, doch ist er gegenüber dem Vergleichskollektiv ebenfalls signifikant erhöht. Genau wie in der Gruppe V haben 60% der Diabetiker eine Hypertriglyceridämie, doch ist hier der Anteil der sicher pathologischen Werte (50%) größer als in der Tolbutamid-Gruppe (39%). Neben der Stimulierung der TGL-Produktion in der Leber durch die um 14% angestiegenen FFS-Werte (s. M. Kirstein) und der diabetischen Hyperglycämie dürfte hier vor allen Dingen die durch den Insulinmangel hervorgerufene Minderung der Lipoproteinlipaseaktivität für den TGL-Anstieg im Blut verantwortlich sein.

Die ungünstige Fettstoffwechsel-Situation wird vor allen Dingen durch den signifikanten Anstieg des VFS-Wertes gegenüber den Gruppen I, II und IV deutlich. Neben den Triglyceriden sind für diesen Zuwachs auch die gleichfalls angestiegenen Cholesterin- und Phosphatid-Werte mitverantwortlich.

Die nächste Gruppe besteht aus acht Patienten, vier Männern und vier Frauen, die neben der Diät zusätzlich mit Glibenclamid-Tabletten behandelt wurden. Sieben Patienten haben KBZ-Werte unter 150 mg/100ml. Über ein ähnlich gutes Einstellungsergebnis wird auch von anderen Autoren berichtet (19,81). Lediglich ein Patient hat eine deutlich pathologische Harnzuckerausscheidung im 24h-Sammelurin (124).

Auffällig ist der sehr niedrige FGL-Wert ($0,721 \pm 0,215$), der gegenüber den Werten der Gruppen VII, VIII und X signifikant erniedrigt ist. Bei einem Übergewicht nach dem Broca-Index von + 14% liegt der FFS/FGL-Quotient im Bereich normalgewichtiger, gesunder Personen (FFS/FGL: 9,9). Ein statistisch abgesicherter FGL-Abfall bei Diabetikern nach Glibenclamid-Gabe wird von P. Schräpler und P. Petrides (128) beschrieben und von anderen Autoren bestätigt (34,131). Demgegenüber scheint eine kurzfristige Steigerung der Lipolyse nach Gabe von Glibenclamid innerhalb der ersten fünf Stunden ebenfalls möglich zu sein (26,50).

Der TGL-Wert liegt mit $172,5 \pm 85,35$ mg/100ml zwar unter

den Werten aller anderen Diabetikergruppen, dieser TGL-Abfall konnte im Gegensatz zu I. Canessa et al. (20) nicht statistisch abgesichert werden.

Die VFS sind gegenüber dem Vergleichskollektiv leicht erhöht.

Die Ergebnisse deuten in Umkehr der beim Carbutamid beschriebenen Verhältnisse auf eine hinreichende Hormonwirkung hin.

Abschließend sollen nun die Ergebnisse der Gruppen diskutiert werden, die neben Insulin oder Sulfonylharnstoffpräparaten noch zusätzlich ein Biguanid bekommen haben. In Anwesenheit der Biguanide soll das peripher vorhandene Insulin stärker kohlenhydratstoffwechselaktiv und weniger fettstoffwechselwirksam sein (146). Diese Antidiabetika werden als ideales Therapeutikum des adipösen Zuckerkranken angesehen, da sie zumindest für einen längeren Zeitraum das Gewicht und die Blutlipide senken sollen (14, 47, 51, 69, 80). V. Gligore et al. führen die Abnahme der TGL-Werte bei übergewichtigen Altersdiabetikern nach Biguanid-Gabe auf eine gesteigerte Lipoproteinlipaseaktivität zurück und A. H. Kissebah et al. berichten von einer zusätzlichen Senkung der TGL-Umsatzrate (42, 75). Neben dem TGL-Abfall (124, 132) wird auch eine Minderung der Esterfettsäuren beschrieben (134). Unter kurzzeitiger Buformin-Gabe soll es im Gegensatz zum Stoffwechselgesunden beim Diabetiker zu einem Rückgang der FFS- und FGL-Konzentration und einem Wertverlust des FFS/FGL-Quotienten kommen. Dieser Effekt wird jedoch nur bei einem gleichzeitigen Blutzucker-Abfall beobachtet (104).

Da wir keine Diabetiker-Gruppe mit einer Biguanid-Monotherapie zusammenstellen konnten, soll versucht werden, die obigen Ergebnisse mit den Werten der Kollektive zu vergleichen, die zusätzlich zur Grundtherapie ein Biguanid-Präparat erhalten haben.

Während M. Kirstein (74) für FFS, CHOL und z.T. auch F einheitliche Unterschiede zwischen Monotherapie und zusätzlicher Biguanid-Gabe in unserem Diabetiker-Kollektiv nachweisen konnte, ist die Interpretation der uneinheitlichen FGL-, TGL- und VFS-Werte, bedingt durch unterschiedliche Ausgangssituation, sehr schwierig. Bereits

Gershberg et al. (40) wiesen auf diese Problematik zu= mindest bei der Beurteilung der TGL hin.

Die Gruppen VI und VIII erhielten neben den Sulfonyl= harnstoffen der 1. Generation zusätzlich Biguanide.

Etwa 1/3 der Patienten sind Männer und beide Kollektive haben ein sehr hohes durchschnittliches Übergewicht (etwa + 38%). Die Patienten sind bezüglich des NBZ und ZU erfreulich gut eingestellt (80% haben Blutzuckerwerte unter 150 mg/100ml und nur vier Patinten haben eine Harnzucker= ausscheidung von etwa 1 g/24h).

Obwohl die Gruppen VI und VIII im Vergleich mit der je= weiligen Monotherapie-Gruppe (V bzw. VII) einen Anstieg des Broca-Indexes von + 16% bzw. + 26% aufweisen, ist nur ein geringfügiger FGL-Anstieg zu registrieren. Anderer= seits steigen aber die FFS-Werte deutlich an, so daß man aus diesem Ergebnis auf einen Rückgang der Veresterungs= rate der FFS zu TGL schließen kann. Bestätigt wird diese Annahme durch den Anstieg der FFS/FGL-Quotienten gegen= über den Monotherapie-Kollektiven (FFS/FGL: 7,32 (VIII) gegenüber 5,51 (VII) und 7,93 (VI) gegenüber 7,05 (V)). Der FGL-Wert ist mit 1,27 so hoch wie in der Carbutamid= Monotherapie-Gruppe und deutet auf eine im Vergleich mit dem Normalkollektiv gesteigerte Lipolyse hin. Der Wert ist aber nicht nur gegenüber der Gruppe I signifikant erhöht, sondern auch gegenüber II, III und IX.

Der TGL-Wert der Gruppe VIII ist im Vergleich mit der Kontrollgruppe ebenfalls signifikant erhöht. Die Zunahme der TGL bei diesen sehr übergewichtigen Diabetikern ist wohl kaum auf die zusätzliche Biguanid-Therapie zurückzu= führen, denn bereits das Carbutamid-Monotherapie-Kollek= tiv weist bei einem wesentlich geringeren Broca-Index (+ 11) ähnlich hohe FGL-, TGL- und VFS-Werte auf. Der TGL-Abfall in Gruppe VI im Vergleich mit der Tolbutamid= Monotherapie-Gruppe ist wohl kaum allein der Biguanid= Therapie zuzuschreiben, denn der sehr hohe TGL-Wert in der Gruppe V ist - wie bereits besprochen - sehr kri= tisch zu beurteilen.

Entsprechend dem TGL-Wert ist auch der VFS-Spiegel in Gruppe VI abgefallen, während umgekehrt in der Gruppe VIII der VFS-Wert angestiegen ist. Die VFS-Konzentration dermit Carbutamid + Biguanid behandelten Diabetiker ist signifi=

kant gegenüber den Gruppen I, II, IV und VI erhöht.

Aus den obigen Ergebnissen könnte man schließen, daß die zusätzliche Biguanid-Gabe zumindest einen weiteren Anstieg der Lipidparameter bedingt durch das große Übergewicht in den beiden Gruppen weitgehend zu verhindern vermag. Die Rückveresterungsrate scheint abzunehmen, während die Lipolyse nur geringfügig zunimmt und wohl mehr die Folge des Gewichtszuwachses ist.

Die 17 Männer und 44 Frauen der Gruppe X, die zusätzlich zum Glibenclamid- noch ein Biguanid-Präparat erhalten haben, sind häufig sog. Problemfälle der Diabetes-Ambulanz, weil sie wegen ihrer schlechten Stoffwechsellage kurz vor der Umstellung auf Insulin stehen. 55% der Diabetiker haben noch NBZ-Werte unter 150 mg/100ml, aber bereits 45% sind mäßig bis schlecht eingestellt. Bei der Insulin-Gruppe liegt der Anteil der Patienten mit NBZ-Werten über 150 mg/100ml jedoch bei 58%. Die Harnzuckerausscheidung in der Gruppe X ist mit durchschnittlich 4,5 g/24h signifikant höher als in den Gruppen I, II, V, VI und VII. Elf Patienten haben eindeutig pathologische Harnzuckerwerte und bei weiteren 17 Diabetikern findet sich eine Spur Zucker im Urin.

Der FGL-Wert ist signifikant gegenüber dem Vergleichs-kollektiv und der Glibenclamid-Monotherapie-Gruppe erhöht. Da der FFS/FGL-Quotient mit 6,72 deutlich erniedrigt ist, scheint gleichzeitig eine gesteigerte Reveresterung der Fettsäuren im Fettgewebe zu erfolgen. Dies ist ein auffälliger Befund im Vergleich mit der Gruppe IX und steht auch im Gegensatz zu den bisher gefundenen Werten, die eher einen Rückgang der Reveresterungsrate zeigten unter zusätzlicher Biguanid-Therapie.

Der TGL-Wert ist signifikant gegenüber dem Vergleichs-kollektiv erhöht und dürfte Folge der gesteigerten Lipolyse sein.

Der VFS-Wert ist ebenfalls deutlich erhöht, zeigt aber nur gegenüber der Gruppe VI eine Signifikanz.

Noch schwieriger ist die Betreuung der bereits insulinpflichtigen Diabetiker der Gruppe IV. Einige wenige Patienten haben neben einem Biguanid- noch zusätzlich ein Sulfonylharnstoff-Präparat erhalten.

Das Kollektiv, mit der längsten durchschnittlichen Diabetesdauer, besteht aus drei Männern und zehn Frauen. Sechs Diabetiker haben einen NBZ-Wert über 150 mg/100ml. Bei drei Patienten ist die Harnzuckerausscheidung deutlich pathologisch und bei weiteren drei findet sich eine Spur Zucker im Harn.

Der FGL-Wert ist höher als in Gruppe III; wie in den Kollektiven VI und VIII ist auch hier ein Anstieg des FFS/FGL-Quotienten zu verzeichnen (FFS/FGL: 7,21 (IV) gegenüber 6,60 (III)).

Der TGL- und VFS-Wert sind gegenüber der Insulin-Monotherapie-Gruppe leicht abgefallen.

Wie aus der Arbeit von P. D. Lang und Mitarb. (86) hervorgeht, soll Phenformin zumindest beim Typ IV der Hyperlipidämie eine direkte lipidsenkende Wirkung haben, unabhängig vom Kohlenhydratstoffwechsel oder der Abnahme des Körpergewichtes.

Aus unseren Ergebnissen bei Altersdiabetikern ergibt sich zusammenfassend, daß eine wesentliche Verbesserung der Fettstoffwechsellage durch die zusätzliche Verabreichung von Biguanid-Präparaten nicht zu erreichen ist. Andererseits ist zu beachten, daß die Lipidmittelwerte auch nicht in dem Maße angestiegen sind, wie man auf Grund des z.T. erheblich größeren Übergewichtes dieser Medikationsgruppen hätte erwarten können.

Die von M. Kirstein (74) beschriebene FFS-Konzentrationserhöhung unter Biguanid-Gabe ist wohl weniger die Folge einer gesteigerten Lipolyse, als vielmehr durch die Abnahme der Rückveresterungsrate im Fettgewebe bedingt. Anders verhält es sich in Gruppe X. Hier scheint die Lipolyse durch die Biguanide verstärkt worden zu sein, während die Fettsäuren gleichzeitig vermehrt zu TGL rückverestert werden.

Bevor abschließend die Korrelationswerte (s.S.20) erörtert werden, zuvor noch einige Anmerkungen zu den VFS. Die veresterten Fettsäuren werden mit der Hydroxamsäuremethode (s.S.13) bestimmt. Genau genommen wird die Anzahl der Esterbindungen zwischen den Fettsäuren und dem Alkohol Glycerin bzw. Cholesterin ermittelt und die Menge der ver-

esterten Fettsäuren über einen Standard (Triolein, $MG=885$) berechnet (55).

Aus der Arbeit von H. Weller (145) geht hervor, daß 60% der Gesamtlipide als veresterte Fettsäuren vorliegen, von denen bei der alkalischen Verseifung jedoch nur 58% gewonnen werden, weil die Sphingomyeline und Plasmalogene (beide gehören zu den Phosphatiden) nicht oder nur teilweise verseift werden.

Die Fettsäuren verteilen sich bei den Normalpersonen ziemlich gleichmäßig auf die drei Hauptfraktionen: Triglycerid-FS (37%), cholesteringebundene Fettsäuren (31%) und Phosphatidfettsäuren (32%), wie aus der Arbeit von M. Eggstein (27) hervorgeht. Da die TGL drei Esterbindungen haben (Di- und Monoglyceride liegen nur in sehr geringen Konzentrationen vor), das Cholesterin eine und die Phosphatide je zwei, beeinflußt eine Neutralfettänderung den VFS-Wert am meisten (55). Aus diesem Grund werden hin und wieder die VFS im Serum bestimmt, um aus den ermittelten Werten Rückschlüsse auf den Neutralfett-Stoffwechsel zu ziehen (36, 107). Der Anteil der Fettsäuren beträgt beim TGL etwa 90%, bei den Phosphatiden etwa 58% und beim Gesamtcholesterin etwa 32% (145).

Auf einige Nachteile dieser Gruppenreaktion weist E. Englhardt (32) hin. So wird z.B. eine gesicherte Hypercholesterinämie nur zu ca. 10% und eine Hyperglyceridämie nur zu ca. 25% durch pathologische VFS-Werte erfaßt. Hingegen wird die kombinierte Form beider Fettstoffwechselerkrankungen bereits in 65% der Fälle durch die VFS-Bestimmung erkannt.

Durch die Parallel-Bestimmung von VFS, TGL, CHOL und P können wir eine Korrelationsuntersuchung der VFS zu den anderen Lipidparametern durchführen. Die gefundenen Korrelationswerte beziehen sich praktisch auf ein Kollektiv von Übergewichtigen Altersdiabetikern (Diabetiker/Vergleichspersonen = 83%/17%).

Der höchste Korrelationskoeffizient mit einem statistisch abgesicherten Vertrauensbereich ergibt sich beim Vergleich von VFS und TGL ($r=+0,5507$). Einen etwa gleich hohen Grad positiver Korrelation zeigen die VFS zu den Phosphatiden ($r=+0,5419$) und zum Gesamtcholesterin ($r=+0,5014$).

Dieses Ergebniss deutet darauf hin, daß die Esterfettsäuren im pathologisch veränderten Fettstoffwechsel der Altersdiabetiker eine ähnliche Zusammensetzung haben wie beim Normalkollektiv. Für die Cholesterinfettsäuren gilt dies jedoch nur unter der Bedingung, daß die Wertschwankungen des Gesamtcholesterins in erster Linie auf dem Cholesterinesteranteil und nicht auf dem Anteil des freien Cholesterins basieren.

Dies Ergebnis zeigt auch, daß alle drei Lipidfraktionen (TGL, CHOL, P) von den VFS gleich gut bzw. gleich schlecht erfaßt werden.

Die relativ günstigen Korrelationswerte werden durch die nicht statistisch abgesicherten Korrelationsbetrachtungen zwischen VFS und Gesamtcholesterin bzw. Triglyceriden durch folgende Arbeiten bestätigt: 48, 72.

U. Pfeifer und E. Linke (107) hingegen konnten unter etwa gleichen Voraussetzungen beim Vergleich der VFS mit dem Gesamtcholesterin nur einen Korrelationskoeffizienten von $r=+0,14$ für das Kontrollkollektiv und von $r=+0,11$ für die Diabetiker ermitteln.

Unsere Korrelationswerte können jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß zwischen den absoluten Beträgen der Einzelwerte manchmal ziemliche Diskrepanzen bestehen. So finden wir bei ca. 10% der Diabetiker z.B. höhere TGL- als VFS-Werte (häufiger bei hohen Werten), was nach der oben ausführlich besprochenen Zusammensetzung der VFS natürlich nicht möglich ist.

Lüthy, R., (92) stellt in seiner Arbeit fest, daß uns die Bestimmung der veresterten Fettsäuren keine wesentlichen neuen Informationen über den Lipidstatus eines Patienten gibt. Dieser Meinung können wir uns anschließen und hinzufügen, daß es sinnvoller ist die TGL direkt zu messen, zumal die Enzymbestimmungs-Methode relativ problemlos ist.

G Zusammenfassung

- 1) Die mittleren Plasmaspiegel des freien Glycerins und der Neutralfette liegen in den Kollektiven unterschiedlich behandelter adipöser Altersdiabetiker über den entsprechenden Lipidparameter-Konzentrationen eines gleichaltrigen Vergleichskollektivs. Nur der Wert des freien Glycerins in der Glibenclamid-Gruppe ist niedriger. Die Mittelwerte der veresterten Fettsäuren verhalten sich weniger einheitlich.
- 2) Bezüglich des Kohlenhydratstoffwechsels sind die insulinpflichtigen Diabetiker durchschnittlich schlechter eingestellt, als die mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten. Die Fettstoffwechselsituation ist demgegenüber eher günstig zu beurteilen.
- 3) Den höchsten Triglycerid-Mittelwert haben die allein mit Tolbutamid behandelten Diabetiker. Die mögliche Beteiligung nichtdiabetischer Hyperlipidämien an Zustandekommen dieses Wertes wurde diskutiert.
- 4) Die höchsten Mittelwerte des freien Glycerins, der Triglyceride und der veresterten Fettsäuren findet man bei den mit Carbutamid behandelten Diabetikern. Lediglich der oben erwähnte Triglycerid-Wert in der Tolbutamid-Gruppe ist noch höher.
- 5) Das Glibenclamid entfaltet eine starke antilipolytische Wirkung. Außerdem kommt es zur Normalisierung des bei allen anderen Gruppen erniedrigten FFS/FGL-Quotienten.
- 6) Eine entscheidende Besserung des freien Glycerins, der Neutralfette und der veresterten Fettsäuren konnte durch zusätzliche Biguanid-Gabe bei unseren Diabetikern nicht festgestellt werden. Evtl. wurde bei diesen sehr adipösen Patienten jedoch eine weitere Zunahme der obigen Lipidparameter verhindert.
- 7) Die veresterten Fettsäuren weisen eine relativ gute positive Korrelation ($r = 0,5$) sowohl zu den Triglyceriden auf, wie auch zu den Phosphatiden und dem Gesamtcholesterin. Auf die Nachteile der Bestimmungs-methode der veresterten Fettsäuren wurde hingewiesen.

H Literaturverzeichnis

- 1) Adlersberg, D.
Circulation lipids in diabetes mellitus.
J.A.M.A. 170, 1261 (1959)
- 2) Albrink, M.J.,
J.W. Meigs,
E.B. Man
Serum lipids, hypertension and coronary disease.
Amer.J.Med. 31, 4 (1961)
- 3) Ammon, H.P.T.
Stimulierung der Insulinsekretion durch Tolbutamid.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 23, 1675 (1973)
- 4) Bänder, A.,
J. Scholz
Spezielle pharmakologische Untersuchungen mit D 860.
Dtsch.med.Wschr. 81, 889 (1956)
- 5) Beckmann, R.
Zum Wirkungsmechanismus der Biguanide.
Dtsch.med.Wschr. 90, 1589 (1965)
- 6) Beckmann, R.
Zum Wirkungsmechanismus der Biguanide beim Menschen.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19, 628 (1969)
- 7) Berger, H.,
L. Herberg,
F.A. Gries
Fettmobilisation und Insulinempfindlichkeit des menschlichen Fettgewebes in vitro in Abhängigkeit von Alter, Übergewicht und Diabetes mellitus.
In: Diabetes mellitus, Verhandlungen des II. internationalen Donau-Symposiums über Diabetes mellitus, Budapest, 1971.
Verl.Wien.Med.Akad. (1971), S. 409
- 8) Beyer, H.J.,
G. Laudahn,
E. Hartmann
Vergleichende Untersuchungen über den Gehalt an Adenin- und Pyridinnucleotiden, Hexosephosphaten und Triglyceriden im Blut von subklinischen und manifesten Diabetikern.
Klin.Wschr. 47, 1057 (1969)
- 9) Beyer, J.,
E. Haupt,
U. Cordes,
K. Schöffling
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit Sulfonylharnstoffen der alten und neuen Generation.
In: Diabetes mellitus, Verhandlungen des II. internationalen Donau-Symposiums über Diabetes mellitus, Budapest, 1971.
Verl.Wien.Med.Akad. (1971), S. 327

- 10) Beyer, J.,
E. Haupt,
U. Cordes,
G. Sell,
K. Schöffling
Pharmakologische Gesichtspunkte
bei vergleichenden Unter=
suchungen mit verschiedenen
blutzuckersenkenden Sulfonyl=
harnstoffen.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)
23, 1668 (1973)
- 11) Beyer, J.
Die Behandlung des Diabetes der
Erwachsenen mit Sulfonyl=
harnstoffen und Biguaniden.
Dtsch.Ärztebl. 71, 1391 (1974)
- 12) Bierman, E.L.
Insulin and hypertriglyceride=
mia.
Israel J.Med.Sci. 8, 303 (1972)
- 13) Björntorp, P.,
H. Bergman,
E. Varnauskas,
B. Lindholm
Lipid mobilization in relation
to body composition in man.
Metabolism 18, 840 (1969)
- 14) Blickens, D.A.,
S.J. Riggi
Some effects of 1-methyl-4-
(3-methyl-5-isoxazolyl)
pyridinium chloride and phen=
formin on carbohydrate and
lipid metabolism in mice.
Diabetes 18, 612 (1969)
- 15) Boyns, D.R.,
J.N. Crossley,
M.E. Abrams,
R.J. Jarrett,
H. Keen
Oral glucose tolerance and
related factors in a normal
population sample.
Brit.med.J. 1, 595 (1969)
- 16) Braunsteiner, H.,
S. Sailer,
F. Sandhofer,
R. Di Pauli,
F. Gabl,
A. Jung
Lipidwerte bei gesunden
Personen und bei Patienten
mit Myokardinfarkt.
Wien.klin.Wschr. 77, 859 (1965)
- 17) Braunsteiner, H.,
S. Sailer,
F. Sandhofer
Plasmalipide bei Patienten
mit Diabetes mellitus.
Klin.Wschr. 44, 116 (1966)
- 18) Braunsteiner, H.,
S. Sailer,
F. Sandhofer
Plasmalipide und Diabetes
mellitus.
In: Diabetes mellitus, Verhand=
lungen des I. internationalen
Donau-Symposiums über Diabetes
mellitus, Wien, 1969.
Verl.Wien.Med.Akad. (1970),
S. 203

- 19) Brögli, W.
Prüfung von HB 419 bei stationären und ambulanten Patienten.
In: HB 419. Tegernsee-Konferenz über das neue orale Antidiabetikum HB 419, 1969.
Farbwerke Hoechst AG, Boehringer Mannheim GmbH, (1969) S.129
- 20) Canessa, I.,
S. Valiente,
A. Artega,
M. García de los Ríos,
I. Colla,
E. Ferrer
Verhalten von Parametern des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels im Blut nach oraler Gabe von HB 419, Chlorpropamid und Tolbutamid.
In: HB 419. Tegernsee-Konferenz über das neue orale Antidiabetikum HB 419, 1969.
Farbwerke Hoechst AG, Boehringer Mannheim GmbH, (1969) S.87
- 21) Carlson, L.A.,
L.E. Böttiger
Ischaemic heart-disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol.
The Lancet I, 365 (1972)
- 22) Constan, G.P.
Ist die Anwendung von Sulfonylharnstoff-(SH)Derivaten in der Behandlung des Diabetes mellitus gefährlich?
In: Diabetes mellitus, Verhandlungen des II. internationalen Donau-Symposiums über Diabetes mellitus, Budapest, 1971.
Verl.Wien.Med.Akad., (1971) S.317
- 23) Deibert, K.,
H. Kaffarnik
Vergleichende Untersuchungen zur Häufigkeit degenerativer Herzveränderungen an Hand elektrokardiographischer Kriterien bei Diabetikern und Nichtdiabetikern.
Verh.dtsch.Ges.inn. ed. 74, 1018 (1968)
- 24) Ditschuneit, H.
Die hormonelle Regulation von Lipolyse und Lipogenese des Fettgewebes.
Therapiewoche, 2015 (1968)
- 25) Dolif, D.
Der gestörte Stoffwechsel beim Diabetes.
Therapiewoche, 1475 (1970)

- 26) Dubach, U.C. Verhalten von Blutzucker, freien Fettsäuren und Insulin (IMI) nach oraler Gabe von HB 419 bei gesunden Probanden. In: HB 419. Tegernsee-Konferenz über das neue orale Antidiabetikum HB 419, 1969. Farbwerke Hoechst AG, Boehringer Mannheim GmbH, (1969) S.70
- 27) Eggstein, K. Die Neutralfett-Berechnung für Blutserum als Differenz aus Fettsäureesterwert und Lipoid-Fettsäuren. Klin.Wschr. 43, 1031 (1965)
- 28) Eggstein, M., F.H. Kreutz Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. (I. Mitteilung) Klin.Wschr. 44, 262 (1966)
- 29) Eggstein, K. Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. (II. Mitteilung) Klin.Wschr. 44, 267 (1966)
- 30) Eggstein, M. Diabetes und Fett. Med.Welt, 843 (1967)
- 31) Eggstein, K. Die symptomatischen Lipidämien. In: Klinik der Gegenwart, Band IX, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1973), S.593
- 32) Englhardt, A. Untersuchung des Lipidstoffwechsels. Ärztl.Lab. 15, 27 (1969)
- 33) Englhardt, A. Metabolische Aspekte der Fettleber. Dtsch.med.Wschr. 97, 161 (1972)
- 34) Faulhaber, J.-D., H. Ditschuneit, H.H. Ditschuneit Die Wirkung von Sulfonylharnstoffen HB 419 (Glibenclamid), Tolbutamid und Tolazamid auf die Lipolyse isolierter menschlicher Fettzellen. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19, 1476 (1969)
- 35) Faulhaber, J.-D., The effect of the sulfonylureas glibenclamide (HB 419), tolbutamide and tolazamide on lipolysis in isolated human fat cells. In: Eighth Congress of the International Diabetes Federation, Brüssel, 1973. Excerpt.med. Amsterdam, (1973) S.70

- 36) Fiedler, H. Die Bestimmung der veresterten Fettsäuren des Serums, ein Hinweis auf den Neutralfett-Stoffwechsel.
Th.d.G. 102, 1469 (1963)
- 37) Franke, H., J. Fuchs Ein neues antidiabetisches Prinzip.
Dtsch.med.Wschr. 80, 1449 (1955)
- 38) Fried, R., J. Hoeflmayr Vereinfachte Methode zur Bestimmung der veresterten Fettsäuren im Serum.
Klin.Wschr. 41, 727 (1963)
- 39) Geigy, J.R., AG Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage, Basel 1969, S.597
- 40) Gershberg, H., Z. Javier, M. Hulse, A. Hecht Influence of hypoglycemic agents on blood lipids and body weight in ketoacidosis-resistant diabetics.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 148, 914 (1968)
- 41) Gilbert, C.H., J. Kaye, D.J. Galton The effect of a glucose load on plasma fatty-acids and lipolysis in adipose tissue of obese diabetic and non-diabetic patients.
Diabetologia 10, 135 (1974)
- 42) Gligore, V., N. Hincu, R. Tecuceanu, E. Sopon, A. Ureche-Herdea Biguanidtherapie und die lipoproteinlipale Aktivität bei Diabetes mellitus.
In: Diabetes mellitus, Verhandlungen des I. internationalen Donau-Symposiums über Diabetes mellitus, Wien, 1969.
Verl.Wien.Med.Akad. (1970), S.467
- 43) Gomez, F., J.P. Felber Metabolic effects of butylbiguanide during long lasting intravenous glucose infusion in normal human subjects.
Horm.Metab.Res. 2, 72 (1970)
- 44) Greenberg, S.R., R.G. Klotz, J.T. Beardwood Lipoprotein elevations of diabetics on tolbutamide as compared to lipoprotein levels during insulin therapy: preliminary observations.
Amer.J.Med.Sci. 241, 718 (1961)

- 45) Gries, F.A.,
K. Oberdisse
Fettstoffwechselstörung und
Diabetes mellitus.
Dtsch.med.Wschr. 25, 727 (1970)
- 46) Gries, F.A.,
A. Engelhardt,
M. Cramer,
K. Jahnke
Metabolite des Fett- und
Kohlenhydratstoffwechsels bei
normgewichtigen Stoffwechsel=
gesunden sowie bei Adipösen
und Diabetikern.
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 76,
371 (1970)
- 47) Gries, F.A.,
H. Daweke,
H. Liebermeister
Pathophysiologie der Fettsucht
mit besonderer Berücksichtigung
der Störungen des Kohlenhydrat=
stoffwechsels.
Ärztl.Fortsch. 21, 341 (1971)
- 48) Gross, W.,
E. Keesmann,
H. Bracharz
Serumlinide bei Diabetikern
verschiedenen Alters.
Münch.med.Wschr. 38, 1887
(1969)
- 49) Haack, E.,
A. Bänder
Antidiabetika
Therapiewoche, 1073 (1964)
- 50) Hadden, D.R.,
S.K. Bhatia,
J.A. Weaver,
D.A.D. Montgomery
Tagesschwankungen von Glucose,
Insulin und freien Fettsäuren
unter der Langzeit-Therapie
mit oralen blutzuckersenkenden
Verbindungen beim Diabetes
mellitus unter besonderer Be=
rücksichtigung von HB 419.
In: HB 419. Tegernsee-Konfe=
renz über das neue orale Anti=
diabetikum HB 419, 1969.
Farbwerke Hoechst AG, Boehrin=
ger Mannheim GmbH, (1969) S.85
- 51) Haese, E.
Zur Klinik der Biguanide.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)
19, 633 (1969)
- 52) Hanefeld, H.,
W. Leonhardt,
W. Jaross,
H. Haller
Interrelationen von Triglyce=
ridgehalt (TG) der Leber, FFS
und Übergewicht bei Patienten
mit normalem OGTT, subklini=
schem Diabetes, manifestem
Diabetes und Hyperlipoprotein=
ämie.
In: Diabetes mellitus, Verhand=
lungen des II. internationalen
Donau-Symposiums über Diabetes
mellitus, Budapest, 1971.
Verl.Wien.Med.Akad. (1971),
S.637

- 53) Haupt, E.,
W. Köberich,
J. Beyer,
K. Schöffling
Pharmacodynamic aspects of
tolbutamide, glibenclamide,
glibonuride and glisoxepide.
(Teil I + II)
Diabetologia 7, 449 + 455
(1971)
- 54) Heyden, S.
Risikofaktoren für das Herz.
Studienreihe Boeringer Mann-
heim (1974)
- 55) Hoeflmayr, J.,
R. Fried
Quantitative Methode zur Er-
fassung des Verfettungsgrades
der Leber durch Bestimmung der
veresterten Fettsäuren.
Klin.Wschr. 50, 657 (1972)
- 56) Jahnke, K.,
F.A. Gries,
H. Wallenfels,
H. Schulte
Verhalten von Metaboliten des
Fettstoffwechsels im Serum
adipöser und nichtadipöser
Personen unter Grundumsatzbe-
dingungen.
Klin.Wschr. 42, 1016 (1964)
- 57) Jahnke, K.
(als Vorsitzender
der deutschen Dia-
betes- Gesellschaft)
Erhöhtes Risiko durch Tabletten=
behandlung bei Zuckerkrankheit?
Dtsch.med.Wschr. 95, 1544 (1970)
- 58) Jahnke, K.
Die Prophylaxe des Diabetes mel-
litus und seiner Komplikationen.
Medizin des alternden Menschen
3, 128 (1971)
- 59) Jahnke, K.
Hyperlipidämie und Diabetes
mellitus.
Therapiewoche, 561 (1971)
- 60) Jangaard, N.O.,
J.N. Pereira,
R. Pinson
Metabolic effects of the
biguanides and possible mecha-
nism of action.
Diabetes 17, 96 (1968)
- 61) Jeanrenaud, B.,
W. Stauffacher
Die Wirkung des Insulins am
Fettgewebe.
In: Die Pathogenese des Diabe-
tes mellitus. 12. Symp. Dtsch.
Ges. Endokrinologie, 2. Jahres-
tagung Dtsch. Diabetes-Gesell-
schaft, Wiesbaden, 1966.
Springer, Berlin, (1967) S.188
- 62) Jörgensen, G.
Genetik des Diabetes mellitus.
Therapiewoche, 1476 (1970)
- 63) Kaffarnik, H.
Klinische und biochemische Un-
tersuchungen von essentiellen,
symptomatischen und induzierten
Vermehrungen der Serumlipide.
Habilitationsschrift, Marburg,
(1968)

- 64) Kaffarnik, H. Verhalten der Serumlipide bei Über- und Untergewicht. Ärztl.Forsch. 22, 383 (1968)
- 65) Kaffarnik, H., W.-D. Gassel Risikofaktoren für den Herzinfarkt. Dtsch.Ärztebl., 405 (1970)
- 66) Kaffarnik, H., J. Schneider, G. Fürst Frequency of coronary infarction in normo- and hyperlipoproteinemia. Metabolismo de los lipidos, su regulacion hormonal y su proyeccion sobre la patologia de la pared vascular. Madrid, Mai 1972
- 67) Kannel, W.B., T.R. Dawber, G.D. Friedman, W.E. Glennon, P.M. McNamara Risk factors in coronary heart disease. (The Framingham Study) Ann.intern.Med. 61, 888 (1964)
- 68) Karlson, P. Kurzes Lehrbuch der Biochemie. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, (1966)
- 69) Kattermann, R., A. Appels, K. Hubrich, H. Proschek, H.D. Söling, W. Creutzfeldt Untersuchungen über die Wirkung von Diät, Tolbutamid und Buformin sowie deren Kombination auf Körpergewicht und verschiedene Stoffwechselgrößen bei Diabetikern. (Teil II) Diabetologia 4, 221 (1968)
- 70) Kattermann, R., J. Köbberling Serumlipide bei Verwandten ersten Grades von Diabetikern in Abhängigkeit von Körpergewicht und Glucosetoleranz. Dtsch.med.Wschr. 94, 1273 (1969)
- 71) Kattermann, R. Laboratoriumsdiagnostik der Fettstoffwechselstörungen. Munch.med.Wschr. 115, 632 (1973)
- 72) Keesmann, E. Serumlipide bei Diabetikern verschiedenen Alters. Inaugural-Dissertation, Würzburg (1968)
- 73) Kessler, I. Mortality experience of diabetic patients. Amer.J. ed. 51, 715 (1971)
- 74) Kirstein, M. Lipide und Metabolite des Fett- bzw. Kohlenhydratstoffwechsels im Plasma bei unterschiedlich behandelten Diabetikern und im Vergleich zu altersentsprechenden Nichtdiabetikern. Inaugural-Dissertation, Marburg, (1972)

- 75) Kissebah, A.H.,
P.W. Adams,
V. Wynn
Inter-relationship between insulin secretion and plasma free fatty acid and triglyceride transport kinetics in maturity onset diabetes and the effect of phenethylbiguanide (phenformin).
Diabetologia 10, 119 (1974)
- 76) Klemens, U.H.,
P. v. Löwis of Menar,
A. Bremer,
E. v. Wnuck,
P. Schröder
Hyperlipoproteinämien und Coronarerkrankungen.
Klin.Wschr. 50, 139 (1972)
- 77) Klemens, U.H.
Hyperlipidämie und Herzinfarkt.
Münch.med.Wschr. 115, 656 (1973)
- 78) Knatterud, G.J.,
C.L. Meinert,
C.R. Klimt,
R.K. Osborne,
D.B. Martin
Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. (IV.)
J.A.M.A. 217, 777 (1971)
- 79) Knick, B.
Adipositas, Arteriosklerose und Diabetes mellitus.
Med.Welt, 2703 (1968)
- 80) Kopp, H.
Ergebnisse der Diabetestherapie mit Silubin^oretard. (Teil I + II)
Med.Klin. 61, 592 + 878 (1966)
- 81) Krall, L.P.
Vergleichende Untersuchungen mit dem neuen Sulfonylharnstoff HB 419.
In: HB 419. Tegernsee-Konferenz über das neue orale Antidiabetikum HB 419, 1969.
Farbwerke Hoechst AG, Boehringer Mannheim GmbH, (1969) S.118
- 82) Kremer, G.J.,
H. Niemczyk,
W. Poeplau,
R.F. Nicolescu
Hyperlipoproteinämien bei peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten.
Münch.med.Wschr. 115, 662 (1973)
- 83) Kreyszig, E.
Statistische Methoden und ihre Anwendung.
Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen, (1965)
- 84) Kudo, H.
Serum triglyceride levels of normal subjects.
Tohoku J.exp.Med. 27, 35 (1969)
- 85) Kudo, H.
Relationship between expansibility of arterial wall and serum triglyceride levels in treated diabetics.
Tohoku J.exp.Med. 27, 57 (1969)

- 86) Lang, P.D.,
J. Vollmar,
U.H. Klemens,
P. v. Löwis of Menar,
F.A. Gries,
Th. Koschinsky,
K. Huth,
E. Pilz,
G. Schlierf,
G.J. Kremer,
P. Lenhart,
P. Schwandt,
H. Hammerl,
M. Studlar
Die lipidsenkende Wirkung von
Phenformin bei primärer Hyper-
lipoproteinämie Typ IV.
Dtsch.med.Wschr. 98, 2280
(1973)
- 87) Leibel, B.
An analysis of the University
Group Diabetes Study Program:
Data results and conclusions.
C.M.A. Journal 105, 292 (1971)
- 88) Levett, R.E.,
W. Korp
Zur Problematik der Sulfonyl-
harnstoffbehandlung bei Diabe-
tikern mit Fettstoffwechsel-
störungen.
In: Diabetes mellitus, Verhand-
lungen des II. internationalen
Donau-Symposiums über Diabetes
mellitus, Budapest, 1971.
Verl.Wien.Med.Akad. (1971),
S.607
- 89) Levine, R.
Wirkungsmechanismus des Insu-
lins: Derzeitiger Stand der
Forschung.
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 76, 11
(1970)
- 90) Lewis, B.,
M. Mancini,
M. Mattock,
A. Chait,
T.R. Fraser
Plasma triglyceride and fatty
acid metabolism in diabetes
mellitus.
Europ.J.clin.Invest. 2, 445
(1972)
- 91) Lisch, H.-J.,
S. Sailer,
F. Sandhofer,
W. Schennach
Lipolyse und Reveresterung der
freien Fettsäuren in mensch-
lichen Fettzellen.
In: Diabetes mellitus, Verhand-
lungen des II. internationalen
Donau-Symposiums über Diabetes
mellitus, Budapest, 1971.
Verl.Wien.Med.Akad. (1971),
S.127
- 92) Lüthy, R.
Untersuchung von Serumlipiden
bei Normalpersonen und Patienten
mit essentieller Hypertonie
unter Berücksichtigung des
Kohlenhydratstoffwechsels. (Teil
I + II)
Praxis, 1365 + 1413 (1969)

- 93) Maske, H. Vorläufige Beobachtungen über das Verhalten des histochemisch nachweisbaren Zinks in den Langerhansschen Inseln von Kaninchen nach i.v. Injektion von D860. Dtsch.med.Wschr. 81, 899 (1956)
- 94) Neitzert, A.,
C. Eltze,
O. Mühlfellner,
G. Mühlfellner,
J. Schneider,
P. Zöfel,
H. Kaffarnik Die arteriellen Durchblutungsreserve bei Patienten mit essentiellen Hyperlipoproteinämien. Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 79, 1287 (1973)
- 95) New, M.I.,
T.M. Roberts,
E.L. Bierman,
G.G. Reader The significance of blood lipid alterations in diabetes mellitus. Diabetes 12, 208 (1963)
- 96) Nicolescu, R.,
H. Niemczyk,
G.J. Kremer,
F. Reimer,
A. Distler,
P.D. Steinbach,
D. Mueller Vergleichende Untersuchungen der peripheren Durchblutung und verschiedener Stoffwechselgrößen bei jugendlichen Patienten mit essentieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder organischen Angiopathien. Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 78, 606 (1972)
- 97) Nikkilä, E.A.,
M. Kekki Plasma triglyceride transport kinetics in diabetes mellitus. Metabolism 22, 1 (1973)
- 98) Nistor, F.,
G.H. Bacanu,
L. Anghelescu,
V. Turcanu Sterblichkeit der mit Tolbutamid bzw. Insulin behandelten Diabetiker. In: Diabetes mellitus, Verhandlungen des II. internationalen Donau-Symposiums über Diabetes mellitus, Budapest, 1971. S.705
- 99) Oberdisse, K. Zur Pathogenese des Diabetes mellitus. Therapiewoche, 1 (1968)
- 100) Oberdisse, K.,
R. Knußmann,
M. Toeller,
H. Daweke,
F.A. Gries,
K. Irmischer Korrelationen zwischen Glucose-toleranz und Störungen des Lipidstoffwechsels. (Vorstudien zu einer epidemiologischen Untersuchung) In: Diabetes mellitus, Verhandlungen des II. internationalen Donau-Symposiums über Diabetes mellitus, Budapest, 1971. Verl.Wien.Med.Akad. (1971), S.477

- 101) Ortel, S.,
G. Mohnike
Untersuchungen zur bakteriostatischen Wirkung blutzuckersenkender Substanzen und ihrer Ausscheidungsprodukte.
Dtsch.med.Wschr. 81, 902 (1956)
- 102) Paasikivi, J.
Long-term tolbutamid treatment after myocardial infarction.
Acta Med.Scand. Suppl.507 (1970)
- 103) Paasikivi, J.,
F. Wahlberg
Preventive tolbutamide treatment and arterial disease in mild hyperglycaemia.
Diabetologia 7, 323 (1971)
- 104) Petrides, P.,
P. Schräpler
Experimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Buformin.
Klin.Wschr. 44, 1209 (1966)
- 105) Petrides, P.,
L. Weiss,
G. Löffler,
O. Wieland
Diabetes mellitus.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, (1971)
- 106) Perrett, A.D.,
A.S. Rowe,
P. Shahmanesh,
S.P. Allison,
M. Hartog
Blood lipids in treated diabetics.
Diabetologia 10, 115 (1974)
- 107) Pfeifer, U.,
E. Linke
Zum Verhalten einiger Parameter des Fettstoffwechsels beim Diabetes mellitus.
Zschr.inn.Med. 27, 95 (1972)
- 108) Pfeiffer, E.F.
Die Insulinsekretion - Stimulierung und Hemmung.
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 76, 32 (1970)
- 109) Pfeiffer, E.F.
Fortschritte der Diabetologie. Therapiewoche, 553 (1971)
- 110) Presser, W.
Aktuelle Probleme des Diabetes mellitus.
Arzteblatt Rheinland-Pfalz Nr. 10, (1973)
- 111) Prout, T.E.,
M.G. Goldner
The University Group Diabetes Program: The effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult onset diabetes.
3. Course and mortality.
Diabetes 19, 375 (1970)
- 112) Pandle, P.J.,
P.B. Garland,
C.N. Hales,
E.A. Newsholme
The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.
The Lancet 1, 785 (1963)

- 113) Raptis, S.,
E.F. Pfeiffer
Sulfonylharnstoffe als orale
Antidiabetika der 1. und 2.
Generation.
Therapiewoche Nr.8, 578 (1971)
- 114) Reimer, F.,
G.J. Kremer,
D. Müller
Häufigkeit von Fettstoffwechsel=
störungen bei asymptomatischen
und manifesten Diabetikern.
Klin.Wschr. 51, 973 (1973)
- 115) Reinheimer, W.
Arteriosklerose - Lipide - Er=
nährung.
Therapiewoche, 1445 (1969)
- 116) Robbers, H.,
A.E. Adams,
G. Herold,
S. Marghescu,
P. Strohfeldt,
K.J. Traumann
Praktische Diabetologie.
Grundlagen, Therapeutische
Praxis, Betreuung des Diabeti=
kers.
Werk-Verlag Dr. Edmund Bana=
schewski, München-Gräfelfing
(1969)
- 117) Rosak, C.,
K.M. Bartelt,
J. Beyer,
K. Schöffling
Studies on the site of action
of tolbutamide in the lipolytic
system.
Diabetologia 8, 185 (1972)
- 118) Schaefer, L.E.
Serum cholesterol-triglyceride
distribution in a "normal" New
York city population.
Amer.J.Med. 36, 262 (1964)
- 119) Sailer, S.,
F. Sandhofer,
H. Braunsteiner
Overweight and triglyceride
level in normal persons and
patients with diabetes mellitus.
Metabolism 15, 135 (1966)
- 120) Sailer, S.,
F. Sandhofer,
H. Braunsteiner
Beziehungen zwischen Blutzucker=
spiegel, Umsatzrate der freien
Fettsäuren und Fettsäureeinbau
in Plasmatriglyceride bei Diabe=
tikern.
Klin.Wschr. 45, 86 (1967)
- 121) Schimmler, W.
Diabetes mellitus und Arterien=
elastizität.
Münch.med.Wschr. 112, 697 (1970)
- 122) Schlierf, G.,
Fettstoffwechsel.
In: Klinische Pathophysiologie
hrsg. von W. Siegenthaler
Georg Thieme Verlag Stuttgart,
(1973) S.128
- 123) Schmidt, F.H.,
K. v. Dahl
Zur Methode der enzymatischen
Neutralfett-Bestimmung in biolo=
gischem Material.
Z.klin.Chem.u.klin.Biochem. 6,
156 (1968)

- 124) Schmitt, H.,
H. Hühler,
H. Daweke,
K. Jahnke
Klinische Untersuchungen zur
Wirksamkeit des neuen oralen
Antidiabetikums Glibenclamid
(HB 419).
Dtsch.med.Wschr. 84, 324 (1969)
- 125) Schneider, J.,
G. Fürst,
P. Zöfel,
H. Kaffarnik
Anteil der mit Gefäßschäden
korrelierbaren Veränderungen
bei Patienten mit Hyperlipi-
dämien.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)
22, 1823 (1972)
- 126) Schöffling, K.
Stand der Therapie mit Sulfonyl-
harnstoff und Biguaniden.
Therapiewoche, 11 (1968)
- 127) Schön, H.,
W. Zeller
Über die Bedeutung erhöhter
Serumlipidwerte für die Athero-
genese. Behandlungsmöglichkeiten
Dtsch.med.Wschr. 104, 2433
(1962)
- 128) Schröpler, P.,
P. Petrides
Untersuchungen des Intermediär-
stoffwechsels unter Belastung
mit Glibenclamid.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 12,
1729 (1970)
- 129) Schulze, B.,
H. Kaffarnik
Biochemische Grundlagen der ge-
störten Wechselbeziehungen
zwischen Kohlenhydrat- und Fett-
stoffwechsel bei Diabetes
mellitus.
Klin.Wschr. 48, 1147 (1970)
- 130) Schwartz, N.J.,
S. Mirsky,
L.E. Schaefer
The effect of phenformin hydro-
chloride on serum cholesterol
and triglyceride levels of the
stable adult diabetic.
Metabolism 15, 808 (1966)
- 131) Stork, H.,
F.H. Schmidt,
A. Bänder,
W. Pfaff
Der Einfluß von HB 419 - einem
neuen oralen Antidiabetikum -
auf den Fettstoffwechsel.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 12,
1373 (1969)
- 132) Stout, R.W.,
E.L. Bierman
The lipid-lowering effect of
phenformin in hypertriglyceri-
demia: The role of insulin and
free fatty acids.
Diabetes 21, Suppl.1, 380
(1965)
- 133) Sullivan, J.F.,
H.G. Lankford,
E.H. Grinnell
Serum lipid abnormalities in
diabetes mellitus.
Current Therap.Res. 7, 28
(1965)

- 134) Syllaba, J.,
V. Bartoš,
I. Dolinayová,
A. Zneváková
Über den Einfluß der Biguanid-
Präparate auf die Lipidkompo-
nenten im Blutserum der Diabe-
tiker.
In: Diabetes mellitus, Verhand-
lungen des II. internationalen
Donau-Symposiums über Diabetes
mellitus, Budapest, 1971.
Verl.Wien..ed.Akad. (1971),
S.379
- 135) Szűcs, S.,
G. Csabó
Serum total lipid and lipopro-
tein fractions in diabetic
patients treated with insulin
or carbutamide.
Amer.J.Med.Sci. 246, 710 (1963)
- 136) Tan, I.H.,
R.F. Bradley,
R.E. Gleason,
J.S. Soeldner
The long term effect of hypo-
glycemic agents on serum lipid
responses during oral glucose
tolerance tests in chemical
diabetics.
In: Eighth Congress of the
International Diabetes Fede-
ration, Brüssel, 1973.
Excerpt.med. Amsterdam, (1973)
S.106
- 137) Tarnowski, W.
Die Pathogenese der diabetischen
Fettstoffwechselstörung. (Teil I
+ II)
Med.Welt, 1859 + 1952 (1966)
- 138) Trautwein, H.,
R. Julitz
Herzinfarkt, diabetische Stoff-
wechsellage und Lipidwerte.
Med.Klin. 62, 364 (1967)
- 139) Trautwein, H.,
R. Julitz
Diabetische Stoffwechsellage
und Arteriosklerose.
Med.Klin. 68, 465 (1973)
- 140) Trautwein, H.
Risikofaktor Fettsucht.
(aus sozialmedizinischer Sicht)
Münch.med.Wschr. 115, 2151
(1973)
- 141) Udvardy, L.,
K. Máthe
Isotope Leberfunktionsprüfung
bei der Anwendung peroraler
Antidiabetika.
In: Diabetes mellitus, Verhand-
lungen des II. internationalen
Donau-Symposiums über Diabetes
mellitus, Budapest, 1971.
Verl.Wien..ed.Akad. (1971),
S.561

- 142) Vogelberg, K.H.,
F.A. Gries
Hyperlipoproteinämie bei Diabetes mellitus.
Münch.med.Wschr. 115, 650 (1973)
- 143) Walcher, W.
Praktikum der Physik.
B. G. Teubner Stuttgart (1967),
S.199-209
- 144) Weber, E.
Grundriss der Biologischen Statistik.
VEB Gustav Fischer Verlag Jena, (1964)
- 145) Weller, H.
Die Lipide des Blutserums und ihre Bestimmung in der Praxis.
Ärztl.Lab. 9, 321 (1963)
- 146) Wolfshohl, E.-O.,
H.U. Feldmann
Diabetes mellitus = „Zucker=krankheit“? Zur Behandlung übergewichtiger Erwachsenen- und Altersdiabetiker.
Medizin 2, 301 (1974)

Den Herren Professoren Dr. D. Voß und Dr. D. Klaus gilt
mein Dank für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit
an der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg.

Ganz besonders danke ich Herrn Professor Dr. H. Kaffarnik
für die Überlassung des Themas und die zahlreichen wert=
vollen Ratschläge während der Durchführung der Arbeit.

Herrn Diplom-Mathematiker P. Zöfel vom Rechenzentrum der
Universität Marburg möchte ich für die statistische Aus=
wertung der Ergebnisse danken.

LEBENS LAUF

Am 20. Juli 1945 wurde ich als Sohn des Diplom-Volkswirtes Peter Heyn und seiner Ehefrau Liselotte in Marburg/Lahn geboren.

1952 wurde ich in Marbach bei Marburg eingeschult. Nach bestandener Aufnahmeprüfung für das Realgymnasium folgte ich 1956 meinen inzwischen nach Wiesbaden verzogenen Eltern.

Bis 1965 besuchte ich hier das Gutenberg-Gymnasium und anschließend die Humboldt-Schule, wo ich im November 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Noch im selben Monat begann ich mit dem Medizinstudium in Marburg. 1967 bestand ich die naturwissenschaftliche und 1969 die ärztliche Vorprüfung. Im Dezember 1972 beendete ich das Medizinstudium mit der ärztlichen Prüfung.

Als Medizinalassistent war ich bisher in der Medizinischen Poliklinik, der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik und auf der chirurgischen Station der Elisabeth-Klinik in Marburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herrn Professoren und Dozenten:

Amon, Beckmann, Berendes, Bommer, Brück, Buchholz, Daume, Dimroth, Dittrich, Dölle, Englhardt, Exner, Friederich, Ganz, Gerdes, Golenhofen, Graul, Hamelmann, Hardewig, Havemann, Hensel, Hess, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Hort, Hupe, Jacob, Jahntke, Jancke, Kaffarnik, Karlson, Kessel, Knauf, Koch, Koransky, Korb, Kühnel, Linneweh, Lütcke, Mahr, Mann, Mannheim, Martini, Mattes, Nöth, Nultsch, Öhmig, Petry, Pots, Reim, Rodeck, Rohen, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Seidel, Seidel, Siegert, Siess, Strohmeyer, Straub, Stuke, Vogt, Voß, Walcher, Wepler, Willenbockel, Ziliken.

